Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Substanzgruppenspezifische Veränderungen der Enzymmuster unter Einwirkung lebervergrößernder Fremdstoffe

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Richard Herbold

aus Würzburg

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Substanzgruppenspezifische Veränderungen der Enzymmuster unter Einwirkung lebervergrößernder Fremdstoffe

UNIV. MARBURG

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Richard Herbold

aus Würzburg

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 23.1.69
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub
Referent: Prof. Dr. med. W. Kunz
Correferent: Prof. Dr. med. W. Schmid

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0027

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Methodik
1. Tierhaltung und Tiermaterial
2. Substanzen und Applikationen
3. Entnahme und Aufarbeitung des Gewebes
4. Bestimmung der Enzymaktivitäten
5. Statistische Auswertung

C. Experimenteller Teil

I. Beeinflussung der Leberenzymmuster durch mikrosomenaktivierende Substanzen
1. Die Wirkung von Phenobarbital
2. Die Wirkung von Isochinolinderivaten mit unterschiedlichen Induktionseigenschaften

II. Beeinflussung der Leberenzymgehalte durch lebervergrößernde Fremdstoffe ohne Mikrosomeninduktion
1. Beeinflussung durch chlor-fluorsubstituierte Kohlenwasserstoffe
a) Halothan
b) Penthrane
c) Trichlortrifluorethan
2. Untersuchungen zur Wirkungsmechanismus halogenierter Kohlenwasserstoffe
a) Prüfung der Wirkung über Schilddrüsenhormone
α) Wirkung von Trijodthyronin
ß) Beeinflussung der Halothanwirkung durch Thyreostatika
b) Enzymspiegeländerungen durch chlorsubstituierte Kohlenwasserstoffe
α) Mono-, Di- und Trichloressigsäure
ß) Tetrachlorkohlenstoff
δ) Chloralhydrat, Chloralhydrat + Phenobarbital
ε) Regelan
c) Enzymgehaltsveränderungen durch fluorsubstituierte Kohlenwasserstoffe
α) Natriumfluoracetat
ß) Fluorbrenztraubensäure
γ) Trifluoressigsäure
δ) Trifluoressigsäurephenylester
ε) Heptafluorbuttersäure

III. Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus lebervergrößernder Pharmaka
1. Induktion glycolytischer Enzyme durch kohlehydratfreie Diät
2. Enzymgehalte bei Garbe von Hydrocortison
3. Enzymgehalte bei Gabe von Biotin

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Tabellen

A. Einleitung

Bei chronischer Zufuhr vieler Fremdstoffe mit sehr unterschiedlichen chemischen und pharmakologischen Eigenschaften tritt im Tierexperiment eine bis zur Verdoppelung des Organvolumens führende Vergrößerung der Leber auf.(Zusammenfassung der Literatur bei Kunz et al. 1966) Der Gewichtsanstieg beruht bei allen Substanzen auf einer annähernd proportionierten Zunahme von Protein-, Lipoid-, RNS- und DNS-Gehalten der Zelle (Kunz, W. 1963, Räder, O. 1965). Morphologisch beruht die Vergrößerung zum geringen Anteil auf einer initial auftretenden Zellvermehrung, zum überwiegenden Teil auf Hypertrophie und Polyploidisierung der Einzelzelle (Preis, Chr., Schaude, G. und Siess, M. 1966).

Die bisher untersuchten wirksamen Substanzen ließen sich durch eingehende enzymatische Analysen und auf Grund von elektronenmikroskopisch erkennbaren Veränderungen der subzellulären Strukturen in zwei Gruppen differenzieren.

1. In Pharmaka die primär eine Vermehrung der mikrosomalen Metabolisierungs-Enzyme induzieren und dadurch zur Zunahme der glatten Membranen des endoplasmatischen Retikulums führen. Zu dieser Gruppe gehören die Barbiturate, Hydantoine, polycyclische Kohlenwasserstoffe u.a..

2. Eine Substanzgruppe, die die Aktivität der Mikrosomen-Enzyme nicht beeinflußt oder sogar hemmt, die dagegen zu einer primären Vermehrung der Enzyme des Glycerophosphatcyclus (Bücher) und des Malatenzyms führt. Elektronenmikroskopisch ist diese Gruppe durch eine Veränderung der Mitochondrienstruktur sowie durch starke Fetteinlagerungen gekennzeichnet (Kunz, W., Schaude, G., Schmid, W., Siess, M., 1966).
   Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ist die Lebervergrößerung beider Substanzgruppen pharmakologisch und toxikologisch sehr unterschiedlich zu bewerten.

Substanzen der ersten Gruppe führen zu einer proportionalen Zunahme aller bisher untersuchten Enzymaktivitäten (Miehe, 1966) und bedingen deshalb eine Steigerung zahlreicher Leberfunktionen, die man bereits in der klinischen Therapie auszunutzen versuchte (Thompson, R.P.H., Williams, R., 1967). Es kommt vor allem zur Steigerung der mikrosomalen Entgiftungsreaktionen. Darauf beruht u.a. eine signifikante Hemmung der carzinogenen Wirkung der Nitrosamine durch verstärkten Carzinogenabbau.

Substanzen der zweiten Gruppe zu denen vor allem halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Fluothan und Metoxyfluoran gehören, führen zwar ebenfalls zu einem annähernd proportionierten Anstieg der meisten Enzym-Gruppen. Die Untersuchung der toxikologischen Bedeutung ergab hier jedoch ein anderes Bild. Die Entgiftungsreaktionen blieben unbeeinflußt oder wurden gehemmt. Die Wirksamkeit carzinogener Substanzen wird dadurch eher verstärkt (Kunz, W., Schaude, S., Siess, M., Schmid, W., 1967), es bestehen Hinweise für eine cocarzinogene Wirkung. Für einzelne Stoffe wie Methoxyfluoran konnte sogar eine geringe carzinogene Eigenwirkung nachgewiesen werden.

Da zahlreiche Pharmaka, Lebensmittelzusätze, Insektizide, Konservierungsmittel und andere Stoffe des täglichen Anwendungsbereiches bei chronischer Einwirkung eine Lebervergrößerung induzieren, schien es sinnvoll, durch die systematische Untersuchung von zahlreichen Verbindungen beider Stoffklassen zu prüfen, ob eine Typisierung beider Wirkungsgruppen auf Grund der angeführten spezifischen Veränderungen der Leberenzymmuster möglich ist.

B. Methodik

1. Tiermaterial und Tierhaltung

Alle Versuche wurden mit männlichen Albinomäusen aus der Zucht NMRI Kissleg/Allgäu durchgeführt. Das Gewicht der Mäuse lag zwischen 20 und 35 g. Die Tiere wurden mit Altromin gefüttert und erhielten Trinkwasser aus einer Saugflasche.

Zusammensetzung von Altromin:

Analyse (Mittelwerte)

Rohprotein	20,1 %
Rohfaser	2,5 %
Rohfett	7,0 %
Asche	5,5 %
H_2O	12,1 %
N-freie Extraktstoffe	52,8 %
	100 %

Lysin	9600 mg/kg ± 5 %	Tryptophan	3400 mg/kg ± 15 %
Methionin	4900 mg/kg ± 15 %	Arginin	9900 mg/kg ± 5 %
Cystin	1800 mg/kg ± 15 %	Glykokoll	6100 mg/kg ± 5 %

Vitamin A	109000 IE/kg	Pantothensäure	25,1 mg/kg
Vitamin D_3	8750 IE/kg	Pyridoxin	5,2 mg/kg
Vitamin E	103,9 mg/kg	Folsäure	0,5 mg/kg
Vitamin B_1	3,7 mg/kg	Cholin	3005,4 mg/kg
Vitamin B_{12}	8,3 ug/kg	Niacin	70,9 mg/kg

Clor	3780 mg/kg	Mangan	28,0 mg/kg
Natrium	2220 mg/kg	Eisen	122,0 mg/kg
Calium	3780 mg/kg	Zink	79,6 mg/kg
Calcium	14000 mg/kg	Kupfer	4,5 mg/kg
Phosphor	13100 mg/kg	Kobalt	80,0 ug/kg
Schwefel	5000 mg/kg	Jod	0,2 ug/kg
Magnesium	2000 mg/kg		

Ingredienzien

Weizen	30 %	Fischmehl	13 %
Mais	30 %	Fettkonzentrat	3 %
Haferkerne	20 %	Mineral- und Wirkstoffe	4 %
			100 %

Gruppen von maximal 10 Tieren wurden in durchsichtigen Makrolonkäfigen der Größe 42 x 26 x 15 cm gehalten. Die Tierställe waren klimatisiert und von 7 - 17 Uhr künstlich beleuchtet.

2. Substanzen und Applikation

Die Untersuchungen wurden mit folgenden Substanzen durchgeführt:

Phenobarbital	100 mg/kg
Isochinolinderivate	100 mg/kg
Halothan	1 %ig
Penthran	0,6 %ig
Trichlortrifluorethan	1 %ig
Trijodthyronin	1 mg/kg
Favistan	100 mg/kg
Mono-, Di- und Trichloressigsäure	200 mg/kg
Tetrachlorkohlenstoff	100 mg/kg
Chloralhydrat	200 mg/kg
Regelan	500 mg/kg
Natriumfluoracetat	10 mg/kg
Fluorbrenztraubensäure	100 mg/kg
Trifluoressigsäure	100 mg/kg
Trifluoressigsäurephenylester	100 mg/kg
Heptafluorbuttersäure	100 mg/kg
Hydrocortison	10 mg/kg
Biotin	10 mg/kg

Die wasserlöslichen Substanzen wurden dem Trinkwasser zugesetzt. In Vorversuchen war ermittelt worden, daß die Tiere pro 1 g Körpergewicht etwa 0,2 ml Wasser/Tag tranken. Die Lösungskonzentrationen wurden entsprechend eingestellt. Meist wurde eine 0,1 %ige Lösung verwandt. Teilweise wurden die Substanzen mit Tuberkulinspritzen intraperitoneal verabreicht. Die Lösung der Substanzen erfolgte dabei in 0,9 %iger Kochsalzlösung oder bei nicht wasserlöslichen Stoffen in Mazzolaöl.

Bei leicht verdampfenden Stoffen - wie Narkotika u.ä. - wurden die Tiere in einem Exsikator mit einem Gemisch aus Sauerstoff und der zu testenden Substanz beatmet. Applikationsart und Konzentrationsangaben werden bei der näheren Abhandlung der Stoffe beschrieben.

3. Entnahme und Aufarbeitung des Gewebes

a) Gewebsentnahme

Die Tiere wurden gewogen und in einem Scherenschlag dekapitiert. Nach vollständiger Ausblutung wurde die Leber freipräpariert, entnommen und gewogen. Bei der Präparation wurde die Gallenblase immer entfernt.

b) Aufbereitung des Extraktes
Ein Gramm Leber wurde abgewogen und in 10 ml Saccharose-Puffer 0,25 Mol pH 7,2 mit Hilfe eines Homogenisators nach Potter homogenisiert. Der Saccharose-Puffer wurde im Kühlschrank aufbewahrt, so daß er immer eine Temperatur von 2 - 3 °C hatte.

Sac charoselösung zum Fraktionieren:

Saccharose pro Inj.	0,25 Mol
Aethylendiamintetraacetat (EDTA Titriplex III Merck)	0,1 Mol
Aqua bidest ad 1000,0	

Einstellung auf pH 7,2 mit 1n NaOH

Nach dem Pottern wurde das Homogenisat halbiert. Die eine Hälfte in einem Ultraturrax nochmals bei maximaler Drehzahl aufgearbeitet. Dieser Teil des Homogenisats wurde zur Bestimmung der plasmatischen Enzyme eingesetzt. Die andere Hälfte wurde zur Bestimmung der mitochondrialen Enzyme verwandt.

Beide Teile wurden in einer Christ-Zentrifuge bei 10 000 g 20 min lang zentrifugiert. Auch hierbei achtete man darauf, daß die Temperatur nicht über 4 °C anstieg. Bei der ersten Hälfte wurde nur der Überstand verwandt, der Bodensatz wurde verworfen. Von der zweiten Hälfte wurden die sedimentierten Kerne und Mitochondrien nach Abgießen des Überstandes in 5 ml Saccharose-Lösung aufgenommen und mit Hilfe eines Ultraschallgerätes innerhalb von 3 Sekunden resuspendiert. Zum Schutz gegen Erwärmung kühlte man das Gefäß mit einem Eismantel. Der Überstand wurde zur Gewinnung der Mikrosomen 1 Stunde bei 105 000 g in einer MSE-Kühlzentrifuge sedimentiert. Nach Verwerfung des Überstandes konnte das Sediment in 10 ml TRA-Puffer pH 7,6 mit einem Ultraturrax resuspendiert werden.

Bei einem Teil der Versuche wurde die Leber nach folgendem Verfahren aufgearbeitet:
1 g der entnommenen Leber wurde in 10 ml Saccharose-Lösung pH 7,2 gepottert und anschließend bei 10 000 g zentrifugiert; dabei sedimentierten Kerne und Mitochondrien. Der Niederschlag wurde in 10 ml TRA-Puffer resuspendiert. Die Mikrosomen wurden durch einstündige Zentrifugation des Überstandes bei 105 000 g gewonnen. Nach Abgießen des Überstandes, der zur Bestimmung der plasmatischen Enzyme gebraucht wurde, konnten die Mikrosomen in 10 ml TRA-Puffer resuspendiert werden.

Zusammensetzung des TRA-Puffers:
Triaethanolaminhydrochlorid 200 mM
EDTA (Titriplex III)
Aqua bidest ad 1000,0
Einstellung auf pH 7,6 mit einer 1n NaOH

4. Bestimmung der Enzymaktivitäten
Die Enzymaktivitäten wurden photospektrometrisch mit Hilfe der optischen Tests nach Warburg und Bücher (Warburg 1938, Beisenherz et al. 1953, Bergmeier 1962) bestimmt. Die Messungen erfolgten in einem Zeiss-Photometer PMQ II bei einer Wellenlänge von 340 mμ, bei der Bestimmung der α-Glycerophosphatoxydase bei einer Wellenlänge von 550 mμ. Die Extinktionsänderungen wurden mit Hilfe eines Linienschreibers aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten in 10 mm OS Küvetten. Der Küvettenhalter des Photometers war mit Hilfe eines Thermostaten auf 25°C konstant temperiert. Die zu den Tests erforderlichen Substanzen wurden mit automatischen Eppendorf-Pipetten Typ Marburg in die Küvette eingebracht. Die Extrakte wurden immer so verdünnt, daß eine optimale Reaktionsgeschwindigkeit erhalten wurde.

Den einzelnen Tests lagen folgende Reaktionsgleichen zugrunde:

Bestimmung der Enzyme:

a) DPNH-abhängige Enzyme

1. LDH = Lactatdehydrogenase

Reaktionsgleichung:

BTS + DPNH $\xrightarrow{LDH}$ Lactat + DPN

TRA-Puffer pH 7,6		0,96 ml
DPNH	0,3 mM	0,01 ml c = 10
Na-Pyruvat	2,4 mM	0,01 ml c = 5,5
Plasma-Extrakt (1:40 verdünnt)		0,02 ml

Start mit Na-Pyruvat

2. GDH = Glycerophosphat-Dehydrogenase

Reaktionsgleichung:

TPE + DPNH $\xrightarrow{GDH}$ GP + DPN

TRA-Puffer pH 7,6		0,88 ml
TPE		0,01 ml
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c = 10
Plasma-Extrakt (1:40 verdünnt)		0,08 ml

Start mit TPE

3. MDH - Malatdehydrogenase

Reaktionsgleichung:

Oxalessigsäure + DPNH $\xrightarrow{MDH}$ l-Malat + DPN

TRA-Puffer pH 7,6		0,92 ml
DPNH	0,3 mM	0,04 ml c = 10
OA	0,2 mM	0,02 ml c = 2,6
Plasma-Extrakt (1:40 verdünnt)		0,02 ml

Start mit OA

Bei der Bestimmung der MDH in den Mitochondrien wurde der Extrakt 1:20 verdünnt und 0,04 ml eingesetzt. Die Oxalessigsäure wurde jeden Tag neu angesetzt, da sie in wässriger Lösung sehr instabil ist.

4. GAP-DH = Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase

Reaktionsgleichung

a) 3-PG + ATP $\xrightarrow{PGK/Mg^{++}}$ 1,3-di-PG + ADP (Hilfsreaktion)

b) 1,3-di-PG + DPNH $\xrightarrow{GAP\text{-}DH}$ GAP + DPN + $HOPO_3^{--}$

TRA-Puffer pH 7,6		0,845 ml
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c = 10
Glutathion	2,4 mM	0,02 ml c = 36,8
ATP	1,5 mM	0,04 ml c = 22
$MgSO_4$	3,3 mM	0,02 ml c = 40,6
PGK	100 IE	0,005 ml
3-Phosphoglycerat	7,0 mM	0,02 ml c = 188
Plasma-Extrakt (1:40 verdünnt)		0,04 ml

Start mit 3-PG

Glutathion wurde jeden Tag neu angesetzt.

5. PGK = Phosphoglyceratkinase

Reaktionsgleichung

a) 3-PG + ATP $\xrightarrow{PGK/Mg^{++}}$ 1,3-di-PG + ADP

b) 1,3-di-PG + DPNH $\xrightarrow{GAP\text{-}DH}$ GAP + DPNH + $HOPO_3$ (Hilfsreaktion)

TRA-Puffer pH 7,6		0,835 ml
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c = 10
Glutathion	1,2 mM	0,01 ml c = 36,8
ATP	1,5 mM	0,04 ml c = 22
$MgSO_4$	6,6 mM	0,04 ml c = 40,6
GAP-DH	100 IE	0,005 ml
3-PG	7,0 mM	0,02 ml c = 188
Plasma-Extrakte (1:40 verdünnt)		0,02 ml

Start mit 3-PG

6. PK = Pyruvatkinase

Reaktionsgleichung

a) PEP + ADP $\xrightarrow{PK/Mg^{++}/K^{+}}$ BTS + ATP

b) BTS + DPNH $\xrightarrow{LDH}$ Lactat + DPN (Hilfsreaktion)

KPO_4-Puffer pH 7,2		0,865 ml
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c = 10
ADP	2,5 mM	0,01 ml c = 62
$MgSO_4$	8,0 mM	0,02 ml c = 197
KCl	7,5 mM	0,02 ml c = 281
LDH (1:10 verdünnt)	40 IE	0,005 ml
PEP	0,8 mM	0,01 ml c = 37,2
Plasmaextrakt (1:40 verdünnt)		0,05 ml

Start mit PEP

7. FA = Fruktoaldolase

Reaktionsgleichung:

a) F-1,6-di-Phosphat $\xrightarrow{ALD}$ GAP + DAP

b) GAP $\xrightarrow{TIM}$ DAP (1. Hilfsreaktion)

c) 2 DAP + 2 DPNH $\xrightarrow{GDH}$ 2-GP + DPN (2. Hilfsreaktion)

DPNH	0,3 mM	0,02 ml c =10
TRA-Puffer pH 7,6		0,94 ml
TIM		0,005 ml
GDH		0,005 ml
FDP	4,0 mM	0,01 ml
Plasmaextrakt (unverdünnt)		0,02 ml

Start mit FDP

8. GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Reaktionsgleichung

a) α-KG + l-Alanin $\xrightarrow{GPT}$ BTS + Glutamat

b) BTS + DPNH $\xrightarrow{LDH}$ Malat + DPN (Hilfsreaktion)

K-PO_4-Puffer pH 7,2	100 mM	0,915 ml
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c =10
l-Alanin	10,0 mM	0,02 ml
LDH (1:40 verdünnt)	40 IE	0,005 ml
α-KGS	10,0 mM	0,02 ml c=73
Plasmaextrakt (unverdünnt)		0,02 ml

Start mit α-KGS

9. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Reaktionsgleichung

a) α-KGS + l(+) Aspertat $\xrightarrow{GOT}$ Glutamat + Oxalacetat

b) Oxalacetat + DPNH $\xrightarrow{MDH}$ Malat + DPN

K-PO_4-Puffer pH 7,2	100 mM	0,915 ml
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c = 10
Aspertat	10,0 mM	0,02 ml
MDH		0,005 ml
α-KGS	10,0 mM	0,02 ml c = 73
Plasmaextrakt (1:40 verdünnt)		0,02 ml

Start mit α-KGS

10. GLDH = Glutamatdehydrogenase

Reaktionsgleichung

α-KGS + NH^+ + DPNH $\xrightarrow{GLDH}$ l-Glutamat + DPN + H_2O

TRA-Puffer pH 7,6		0,84 ml
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c = 10
NH_4Cl		0,1 ml c = 100
α-KGS	10,0 mM	0,02 ml c = 73
Plasmaextrakt unverdünnt		0,02 ml

Start mit α-KG

11. EN = Enolase

Reaktionsgleichung

2-PG $\xrightarrow{EN+Mg^{++}}$ PEP + H_2O

PEP + ADP $\xrightarrow{K^+/Mg^{++}/PK}$ BTS + ATP

TRA-Puffer pH 7,6		0,895 ml
$MgSO_4$	8,0 mM	0,02 ml c = 197
KCl		0,02 ml c = 5,59
LDH (1:10 verdünnt)		0,005 ml
PK	80 IE	0,01 ml
2-PG		0,02 ml c = 30
ADP	2,5 mM	0,01 ml c = 62
DPNH	0,3 mM	0,02 ml c = 10
Extrakt unverdünnt		0,02 ml

Start mit Extrakt

b) TPN-abhängige Enzyme

1. G-6-PDH = Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (Zwischenferment)

Reaktionsgleichung

G-6-Ph + TPN $\xrightarrow{G\text{-}6\text{-}PDH}$ 6-Phosphoglukonat + TPNH

TRA-Puffer pH 7,6		0,90 ml
TPN	0,4 mM	0,04 ml c = 7,5
Glukose-6-phosphat	2,0 mM	0,01 ml c = 61
Plasmaextrakt unverdünnt		0,05 ml

Start mit Glukose-6-phosphat

2. ME = Malic Enzyme
Reaktionsgleichung

l-Malat + TPN $\xrightarrow{ME+Mg^{++}}$ BTS + TPNH + CO_2

TRA-Puffer pH 7,6		0,90 ml
TPN	0,4 mM	0,02 ml c = 7,5
$MgSO_4$	8,0 mM	0,01 ml c = 197
l-Malat	1,0 mM	0,02 ml c = 6,7
Plasmaextrakt unverdünnt		0,05 ml
Start mit l-Malat		

3. IDH = Isocitrat-Dehydrogenase
Reaktionsgleichung

TRA-Puffer pH 7,6		0,84 ml
TPN	0,4 mM	0,04 ml c = 7,5
$MgSO_4$	8,0 mM	0,01 ml c = 197
d-l-Isocitrat	1,3 mM	0,02 ml c = 23
Plasmaextrakt (1:40 verdünnt)		0,1 ml
Mitochondrienextrakt unverdünnt		0,05 ml
Start mit d-l-Isocitrat		

c) TPNH-Oxydase

TRA-Puffer pH 7,6		1,4 ml
TPNH	0,27 mM	0,2 ml c = 2
Mikrosomenextrakt		0,4 ml
Start mit TPNH		

Teilweise wurde zur Bestimmung der TPNH-Oxydase auch Phosphatpuffer pH 7,2 verwendet.

d) α-GP-OX = α-Glycerophosphatoxydase

K-Na-PO_4-Puffer pH 7,2		0,825 ml
KCN	1 mM	0,02 ml c = 3,25
$MgSO_4$	8 mM	0,01 ml c = 197
Cytochrom c		0,04 ml c = 26
α-GP	4 mM	0,04 ml c = 315
Mitochondrienextrakt unverdünnt		0,025 ml
Start mit α-Glycerophosphat		

Berechnung der Enzymaktivitäten:

Die mit Hilfe eines TE-Wandlers linear aufgezeichneten Extinktionsänderungen wurden mit einer Schablone ausgewertet, auf der die Extinktionsänderung von 5 min. abzulesen war. Aus den gewonnenen Extinktionsänderungen wurden unter Berücksichtigung der Verdünnung und des Extinktionskoeffizienten die Enzymaktivitäten in IE pro g Leber berechnet. Die Formel zur Berechnung lautet:

$$\frac{\text{E/min. x Verdünnungsfaktor}}{6{,}2} = \text{IE/g Leber}$$

Bei der Bestimmung von α GP-Oxydase:

$$\frac{\text{E/min. x Verdünnungsfaktor}}{9{,}3 \cdot 2} = \text{IE/g Leber}$$

Die Enzymgehalte wurden für 1 g Leber und für die Gesamtleber eines 25 g schweren Tieres angegeben. Die Umrechnung auf die Gesamtleber erfolgte unter Berücksichtigung des relativen Lebergewichtes nach dem von Räcker beschriebenen Verfahren.

5. Statistische Auswertung

Die Berechnung erfolgte in der Zentralen Rechenanlage der Universität Marburg mit einem Telefunken-Rechner TR 4. Das Programm wurde in ALGOL geschrieben. Folgende Formeln kamen dabei zur Verwendung:

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{S(M - x_i)^2}{(n - 1)\, n}}$$

σ_m = mittlerer Fehler des Mittelwertes

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma^2_{m_1} + \sigma^2_{m_2}}}$$

S = Summe

M_1 = Mittelwert der Kontrolltiere

M_2 = Mittelwert der behandelten Tiere

n = Anzahl der Tiere

t = Verteilung

Die Wahrscheinlichkeit p wurde den Geigy-Tabellen entnommen.

C. Experimenteller Teil

I. Beeinflussung der Leberenzymmuster durch mikrosomenaktivierende Substanzen

1. Die Wirkung von Phenobarbital

Remmer beobachtete 1958 erstmals, daß der Arzneimittelabbau in der Leber durch vorausgegangene Applikation von Phenobarbital beschleunigt werden kann. Als Ursache dieser Beschleunigung wurde eine Induktion der mikrosomalen Metabolisierungs-Enzyme erkannt, die mit der Vermehrung der enzymtragenden Strukturen des glatten endoplasmatischen Reticulums einhergeht (Remmer, H.; Merker, H.J. 1963). Wegen seiner ausgeprägten und schnell einsetzenden Wirkung erwies sich Phenobarbital in der Folgezeit als besonders geeignete Substanz zum Studium der Induktionsmechanismen. Auf Grund sehr zahlreicher Untersuchungen sind seine Wirkungen so definiert, daß es als klassischer Induktorstoff für Vergleichsversuche herangezogen werden kann.

Später wurde gefunden, daß die Wirkung von Phenobarbital bei längerer Applikation sich nicht nur auf die Induktion mikrosomaler Enzyme beschränkt, sondern daß es zu einem beträchtlichen Anstieg des Lebergewichts kommt, der eine Vermehrung der plasmatischen und mitochondrialen Enzyme zugrunde liegt. (Kunz, W., Schaude, G., Schimassek, H., Schmid, W. und Siess, M., 1967).

Der Verlauf der Lebervergrößerung wurde ebenfalls am Beispiel des Phenobarbitals besonders eigehend untersucht (Miehe, 1966).

Das Verhalten der Enzymgehalte während der Organ-Wachstumsphase ist in Abb. 1 und 2 am Beispiel am Beispiel einer gemeinsam mit H. Miehe durchgeführten Versuchsserie dargestellt. Die Ergebnisse einer weiteren Versuchsserie mit erweitertem Enzymspektrum bei viertägiger Applikation von Phenobarbital.bringt Tab. I sowie Tab. 1 und 2 des Tabellen-Anhanges.

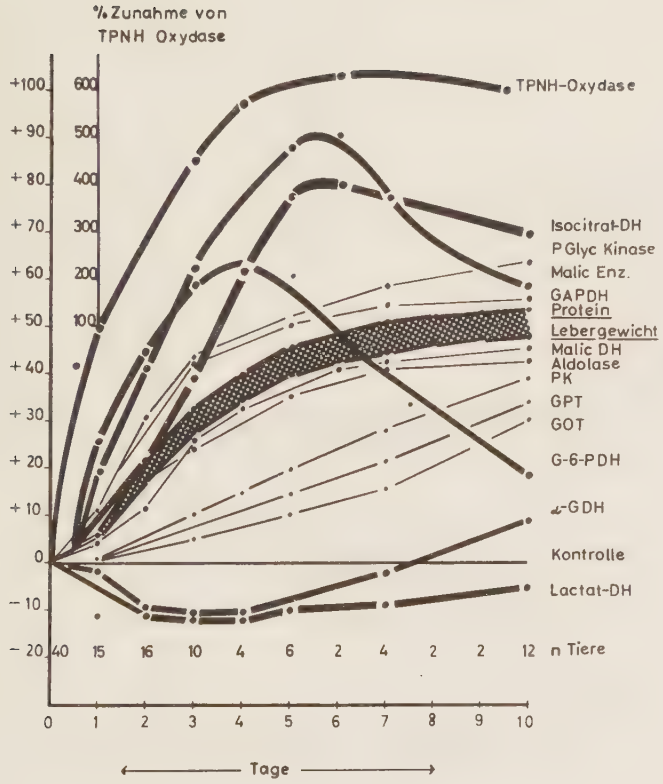


Abb. 1: Verlauf der Enzymaktivitäten während 10-tägiger Gabe von 150 mg/kg Phenobarbital mit dem Trinkwasser. Darstellung der prozentualen Veränderung der Enzymgehalte der Leber eines 25 g schweren Tieres.

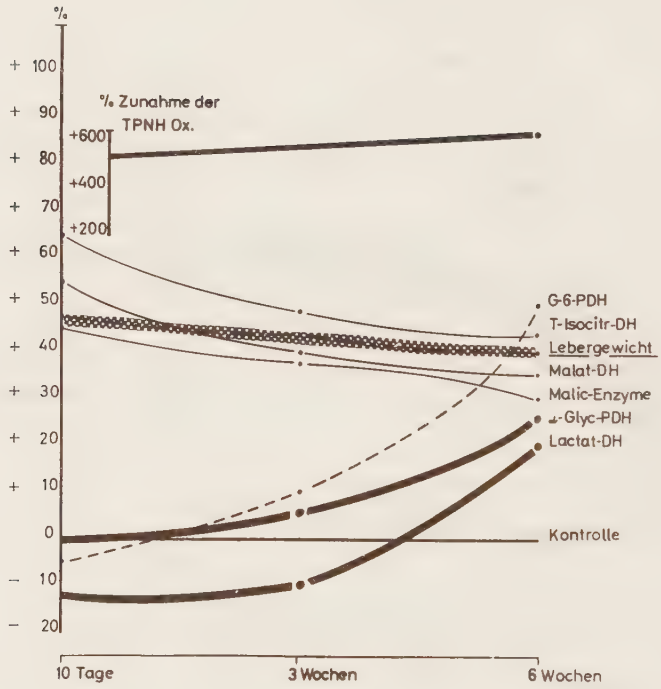


Abb. 2: Verlauf der Enzymgehalte der Leber bei chronischer Phenobarbitalwirkung nach Erreichen der maximalen Lebervergrößerung.
Daten und Darstellung wie in Abb. 1.

Tabelle I

	IE/g		IE/Gesamtleber (25 g-Tier)	
	%	p	%	p
G-6-P-DH	-44	0,01	-27	0,10
ME	-37	0,15	-16	0,35
GPT	- 9	0,30	+19	0,20
FA	-11	0,25	+19	0,20
GLDH	-47	0,0025	-31	0,01
EN	-27	0,30	- 4	0,475
LDH	-28	0,0025	- 8	0,20
IDH	+22	0,05	+64	0,0025
MDH	+19	0,25	+54	0,025
GDH	-26	0,01	- 2	0,45
GAPDH	-44	0,25	-12	0,45
PGK	+27	0,30	+61	0,35
PK	-32	0,10	-10	0,35
GOT	-15	0,15	+ 9	0,15
IDH-Mi	-14	0,20	+12	0,20
x-GP-ox	-20	0,10	+ 6	0,30
MDH-Mi	-36	0,25	-17	0,40
TPNH-ox	+246	0,0005	+344	0,0005

Beeinflussung der Enzymgehalte der Leber durch 4-tägige Applikation von 150 mg/kg Phenobarbital mit dem Trinkwasser. Angabe der prozentualen Veränderung pro 1 g Lebergewicht und pro 25 g Tiergewicht.

Bei allen Einzelversuchen wurden während des durch Phenobarbital bedingten Leberwachstums differente und spezifische Veränderungen der Enzymaktivitäten gefunden. Die wesentlichen Veränderungen lassen sich wie folgt charakterisieren: Es kommt initial zu einem starken Anstieg der TPNH-Oxydase, der schon nach 3 - 4 Tagen zu einer maximalen Erhöhung von bis zu 500 % führt. Die Steigerung der mikrosomalen TPNH-Oxydase bleibt bei fortdauernder Pharmaka-Zufuhr unverändert weiter bestehen. (Abb. 2) Der Mikrosomenaktivierung - zeitlich sicher später - folgt dann mit dem Gewichtsanstieg der Leber eine Gehaltszunahme auch mitochondrialer und plasmatischer Enzyme.

Die Vermehrung dieser Enzyme ist am Anfang disproportioniert.

Ein großer Teil der Enzyme steigt mit vorübergehend geringer Steigerung (PGK, GAP-DH, IDH, MDH) oder vorübergehend geringer Verzögerung (PK, GPT, GOT) dem Gewichtsanstieg der Leber parallel laufend an. Die Konzentrationen pro g Leber zeigen deshalb bei diesen Enzymen geringe jedoch innerhalb des Variationsbereiches der Kontrollen liegende Zu- oder Abnahmen. Statistisch sicher erniedrigte spezifische Aktivitäten finden sich lediglich bei der LDH und GDH. Die Aktivität der GLDH ist in der Initialphase ebenfalls sicher, die der übrigen mitochondrialen Enzyme α-GP-ox, IDH-Mi und MDH-MI nicht signifikant jedoch deutlich stärker als die cytoplasmatischen Enzyme erniedrigt. G-6-P-DH und ME besitzen einen biphasischen und bei einzelnen Versuchen stark variierenden Verlauf. Sie sinken nach kurzer starker Aktivitätssteigerung im Frühstadium sehr schnell auf erniedrigte Werte ab. Alle Enzyme tendieren nach Abschluß der starken Wachstumsperiode wieder einem neuen Gleichgewicht zu, das nach mehrwöchiger Pharmakaapplikation erreicht wird. Die vergrößerte Leber besitzt bei Erreichen des Gleichgewichts normale Enzymproportionen, spezifisch erhöht sind lediglich die mikrosomalen Metabolisierungs-Enzyme.

2. Wirkung von Isochinolinderivaten mit unterschiedlichen Induktionseigenschaften.

Zur Beurteilung der einleitend diskutierten Frage, ob die bei chronischer Einwirkung mikrosomeninduzierender Substanzen der verschiedenen Stoffklassen auftretende Lebervergrößerung die gleichen enzymatischen Charakteristika hat, schlossen wir weitere Untersuchungen mit Substanzen an, deren Wirkung auf die Aktivität der mikrosomalen Enzyme bekannt war.

Wir prüften unter den gleichen Versuchsbedingungen wie bei Phenobarbital (0,1 % im Trinkwasser) eine Reihe von Isochinolinderivaten, die durch unterschiedliche Substitution verschieden starke Induktionswirkung besaßen.

Die Lebergewichtszunahme verlief ähnlich wie bei Phenobarbital annähernd linear bis zu einem nach etwa 6 Tagen erreichten Maximum. Wir prüften die Enzymspiegel zu diesem Zeitpunkt. Die Absolutwerte der Enzyme sind in den Anhangstabellen 3. - 14. zusammengefaßt. Die prozentuale Veränderung der Enzymkonzentration pro g Leber und der Enzymgehalte der Gesamtleber finden sich in Tab. II und III. Die wesentlichen Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt.

Auch bei diesen Substanzen setzt die Aktivierung der mikrosomalen TPNH-Oxydase zuerst ein und war am stärksten ausgeprägt. Es bestand eine quantitative Beziehung zwischen dem Anstieg der mikrosomalen TPNH-Oxydase und der anschließend einsetzenden Lebervergrößerung. Bei den Substanzen, die eine deutlich meßbare Lebervergrößerung hervorrufen zeigen sich im wesentlichen die gleichen Verläufe wie bei Phenobarbital. Die Zunahme der Enzymaktivität läuft auch hier innerhalb eines weiten Streubereiches der Gewichtszunahme parallel. Spezifische Aktivitätserhöhungen zeigen wie bei Phenobarbital die IDH, PGK und MDH. Die Aktivität der Transaminasen und der mitochondrialen Enzyme sind hier stärker erhöht als bei Phenobarbital. Unterschiedlich verhält sich die PK und ebenso ME, die bei diesen Substanzgruppen erhöht sind. LDH und GDH bleiben auch hier in der Initialphase hinter dem Enzym- und Gewichtsanstieg zurück.

Die elektronenoptische Darstellung der subcellulären Strukturen zeigt mit der enzymatische Analyse sehr gut übereinstimmende Bilder. Wie bei Phenobarbital findet sich eine starke Vermehrung des glatten Retikulums mit teilweise versikulärer Auflockerung. Unterschiedlich von Phenobarbital werden bei den Substanzen dieser Gruppe in den läppchenzentralen Arialen auch Veränderungen der Mitochondrien gefunden. Die Mitochondrien sind vergrößert und bei längerer Entwicklungsdauer vermehrt. In Abb.15 sind die Veränderungen am Beispiel der am stärksten wirksamen Substanz CN 759 Cl dargestellt.

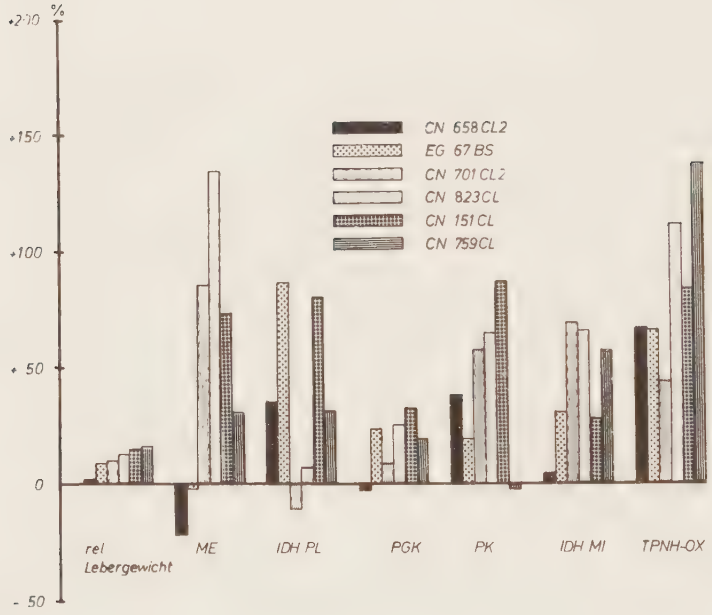


Abb. 3: Vergleich von 6 verschieden starken mikrosomenaktivierenden Substanzen, die in einer Dosis von 0,1 % im Trinkwasser gegeben wurden. Angabe der prozentualen Veränderung der Lebergesamtgehalte 25 g schwerer Tiere.

Tabelle II: IE/Gesamtleber (25 g Tier)

	CN 658 C12		EG 67 BS		CN 701 CL2		CN 823 CL		CO 151 CL		CN 759 CL	
	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%
G-6-P-DH	0,475	- 1	0,40	- 4	0,10	-22	0,15	-11	0,20	+ 9	0,20	-14
ME	0,15	-22	0,4875	- 2	0,0125	+85	0,0025	+134	0,025	+73	0,15	+30
GPT	0,025	-26	0,35	+24	0,40	- 7	0,475	- 4	0,0025	-55	0,10	+28
FA	0,25	+ 6	0,25	+ 8	0,10	+23	0,15	+ 8	0,0025	+46	0,15	+ 9
GLDH	0,15	+29	0,20	+12	0,35	+23	0,05	-22	0,005	-31	0,10	+33
EN	-	-	0,25	- 8	0,05	-18	0,25	+22	0,10	+36	0,20	+20
LDH	0,15	+ 9	0,15	-13	0,10	- 5	0,05	-14	0,0025	+33	0,475	- 1
IDH	0,025	+35	0,005	+86	0,20	-11	0,25	+ 7	0,0025	+80	0,025	+11
MDH	0,475	+ 1	0,025	+20	0,25	- 6	0,15	+24	0,10	+24	0,025	+38
GDH	0,15	-10	0,025	+12	0,40	+ 1	0,005	-19	0,05	+30	0,40	- 3
GAPDH	0,20	-77	0,10	+13	0,20	+229	0,475	- 1	0,01	+13	0,20	+216
PGK	0,40	- 3	0,01	+23	0,05	+ 8	0,025	+25	0,05	+32	0,025	+19
PK	0,10	+38	0,10	-19	0,025	+57	0,0025	+64	0,0025	+86	0,475	- 3
GOT	0,40	+ 6	0,15	-29	0,45	+ 4	0,15	-17	0,15	+30	0,025	+40
IDH-Mi	0,25	+ 4	0,025	+30	0,05	+69	0,0025	+65	0,05	+27	0,0025	+56
α-GP-ox	0,475	- 2	0,45	+ 2	0,05	+31	0,20	+16	0,05	+16	0,25	+ 6
MDH-Mi	0,475	+ 2	0,45	+ 3	0,35	+ 7	0,05	+45	0,10	+49	0,15	+56
TPNH-ox	0,0005	+66	0,0025	+ 65	0,0025	+43	0,0005	+111	0,0025	+83	0,0005	+136

Tabelle III: IE/g Leber

	CN 658 CL 2		EG 67 BS		CN 701 CL 2		CN 823 CL		CO 151 CL		CN 759 CL	
	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%
G-6-P-DH	0,40	- 4	0,10	-12	0,025	-29	0,10	-21	0,30	- 6	0,05	-26
ME	0,05	-25	0,30	-10	0,025	+65	0,005	+107	0,05	+53	0,35	+12
GPT	0,0125	-27	0,45	+12	0,20	-18	0,30	-16	0,0005	-60	0,25	+11
FA	0,25	+ 4	0,45	- 1	0,25	+40	0,25	- 5	0,0025	+27	0,20	- 6
GLDH	0,20	+25	0,45	+ 3	0,45	+ 9	0,01	-31	0,0125	-40	0,30	+14
EN	-	-	0,05	-16	0,01	-27	0,40	+ 9	0,25	+19	0,45	+ 3
LDH	0,20	+ 6	0,01	-20	0,005	-14	0,01	-24	0,025	-42	0,10	-16
IDH	0,025	+32	0,025	+70	0,10	-20	0,35	- 5	0,0025	+56	0,15	+12
MDH	0,475	- 1	0,20	+ 9	0,025	-15	0,30	+10	0,20	+ 7	0,10	+18
GDH	0,15	-12	0,40	+ 2	0,20	- 9	0,0005	-29	0,20	+13	0,0125	-16
GAPDH	0,20	-79	0,20	+ 3	0,20	+198	0,10	-13	0,45	- 2	0,20	+173
PGK	0,15	- 5	0,0025	+12	0,35	- 2	0,15	+10	0,15	+15	0,30	+ 2
PK	0,10	+35	0,30	+ 7	0,05	+41	0,01	+46	0,0025	+62	0,35	-17
GOT	0,40	+ 5	0,10	-37	0,40	- 6	0,10	-35	0,25	+14	0,15	+20
IDH-Mi	0,35	+ 3	0,10	+18	0,10	+53	0,01	+47	0,15	+11	0,005	+34
α-GP-ox	0,45	- 3	0,35	- 7	0,10	+18	0,45	+ 3	0,45	+ 1	0,25	- 9
MDH-Mi	0,475	- 2	0,45	- 5	0,45	- 3	0,10	+29	0,15	+30	0,25	+32
TPNH-ox	0,0025	+53	0,025	+52	0,005	+28	0,0005	+84	0,0025	+60	0,0005	+103

II. Beeinflussung der Leberenzymgehalte durch lebervergrößernde Fremdstoffe ohne mikrosomale Induktion.

Neben der umfangreichen Gruppe lebervergrößernder Substanzen, die primär eine Vermehrung der Mikrosomenenzyme induzieren wurden einige Stoffe gefunden, die die Mikrosomenaktivität nicht vermehren oder sogar hemmen und doch eine starke Leberhyperthrophie auslösen. Diese Wirkung wurde zuerst bei Halothan und Penthrane beobachtet (Siess, 1964 a). Als charakteristische Enzymveränderungen wurde bei diesen Substanzen eine starke Vermehrung der Enzyme des Glycerophosphatcyclus und des ME gefunden (Schimassek, H., Kunz, W., Gallwitz, H.J.). Wir untersuchten hier erneut die Wirkung dieser beiden halogenierten Kohlenwasserstoffe als Bezugsubstanzen und schlossen zur Klärung von Konstitutions-Wirkungsbeziehungen und Wirkungsmechanismus die Untersuchung einer größeren Reihe chlorierter und fluorierter Kohlenwasserstoffe an.

1. Beeinflussung durch chlor-fluor-substituierte Kohlenwasserstoffe.

   a) Der Gewichtsanstieg unter Halothan, das 14 Tage lang täglich 1 Std. in 1 %ig (Vol%) gegeben wurde, verläuft langsamer als bei Phenobarbital und anderen mikrosomeninduzierenden Substanzen. Das Maximum wird nach 7 - 10 Tagen erreicht. Wir nahmen die Analyse der enzymatischen Veränderungen nach 8 Tagen bei Erreichen einer 40 %igen Lebervergrößerung vor. Der Enzymstatus ist in Tabelle 15 und 16 im Anhang zu finden. Eine Übersicht der prozentualen Veränderungen bringt Tabelle IV.

   Wir konnten die in vorausgegangenen Untersuchungen gewonnenen Resultate bestätigen. Die Gesamtgehalte der meisten Enzyme stiegen auch hier mit der Gewichtszunahme kontinuierlich an, blieben jedoch quantitativ hinter der Gewichtszunahme zurück. Die Konzentrationen in IE/g sind deshalb während der Wachstumsphase erniedrigt. Als Ausnahme imponiert eine außerordentliche Erhöhung der Aktivitäten, der α-GP-ox und des ME's.

Abweichend von den Enzymspektren der Phenobarbital-induzierten Leber ist hier eine signifikante Abnahme der PK festzustellen. Unterschiedlich verhalten sich gleichfalls LDH und GDH, deren Gesamtgehalte bei Phenobarbital erst nach mehrwöchentlicher Einwirkung anstieg, bei Halothan jedoch der Gewichtszunahme parallel läuft.

b) Als weiterer chlor, fluorsubstituierter Kohlenwasserstoff wurde Penthrane untersucht.

Nachdem die Tiere 14 Tage täglich 1 Stunde mit 0,6 % Penthrane narkotisiert worden waren, stellten wir eine Zunahme des relativen Lebergewichts von 22 % fest. Der Gewichtsanstieg verläuft hier also noch langsamer als bei Halothan und ist auch nicht so stark ausgeprägt. Besonders auffallend ist auch hier wieder der stark angestiegene Gehalt der α-GPOX und des ME, wenngleich die enorme Erhöhung wie bei Halothan bei weitem nicht erreicht wird. Alle anderen Enzyme bleiben hinter dem Gewichtsanstieg der Leber weitaus stärker zurück als bei Halothan. Auch hier ist die deutlich signifikante Erniedrigung der PK festzustellen. Signifikant wenn auch weniger stark sind LDH und MDH und die in den Mitochondrien bestimmte IDH und MDH erniedrigt. Zur genauen Übersicht findet sich im Anhang die Tabelle 17 und 18.

c) Als weiterer Fremdstoff dieser Gruppe wurde Trichlortrifluoräthan getestet. Die Applikation erfolgte hier in einem Ätherverdampfer 5 Tage lang täglich 1 Stunde. Diese Substanz hat eine größere gewerbetoxikologische Bedeutung, da sie in der Industrie als Frigen 113^{R} häufige Anwendung findet. Bei Untersuchungen von Scholz (1964) konnte nur eine geringe Verfettung der Leber festgestellt werden. Auch sonst rief Frigen 113^{R} keine besonderen Veränderungen hervor. Nach Abschluß unserer Behandlung hatte die Leber um 16 % an Gewicht zugenommen. Auch die Enzymgehalte waren deutlich erhöht. Besonders imponierend war auch hier wie bei Halothan und Penthrane eine Gehaltszunahme des ME. Erstaunlicherweise war die αGPOX kaum, dafür die mikrosomale TPNH-Ox. deutlich und signifikant erhöht. Auch die

PK zeigte nicht die erwartete Erniedrigung sondern war im Rahmen der allgemeinen Lebergewichtszunahme mit angestiegen. Besonders fiel außerdem der starke Anstieg der IDH sowohl cytoplasmatisch als auch mitochondrial auf.

Bei Trichlor-Trifluor-aethan scheinen sich beide Mechanismen der Leberinduktion zu überlagern; es fand sich sowohl eine Erhöhung der bei der phenobarbitalinduzierten Leber gesteigerten mikrosomalen TPNH-Oxydase als auch eine Zunahme des bei dem chlorfluorsubstituierten Kohlenwasserstoffen erhöhten ME.

Tabelle 19 und 20 des Tabellenanhanges bringt eine genaue Aufstellung der Veränderung der Enzymgehalte. Der Verlauf der Enzymspektren bei den 3 untersuchten chlorfluorsubstituierten Substanzen hat sicher gezeigt, daß sie einen grundlegend anderen Wirkungsmechanismus besitzen müssen als die mikrosominduzierenden Substanzen. Als charakteristische Enzymveränderung dieser Substanzgrzppe wird eine stärkere Aktivierung der α-G-P-Ox. und des ME gefunden, außerdem eine spezifische Erniedrigung der PK. Wie in der anschließenden Diskussion noch näher erörtert wird, sind als mögliche kausale Mechanismen hier folgende Wirkungsprinzipien zu diskutieren.

1) Eine Wirkung über die vermehrte Bildung oder die verstärkte Freisetzung von Schilddrüsenhormonen.
2) Eine Wirkung über die metabolische Bildung freier Radikale.
3) Eine Wirkung des halogenierten organischen Gesamtmoleküls auf Grund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften oder durch spez. Metabolitantagonismus.

In den folgenden Versuchsserien wurde eine Reihe von Substanzen geprüft, die für eine experimentelle Klärung dieser Hypothesen geeignet erschienen.

2. Untersuchung zum Wirkungsmechanismus der halogenierten Kohlenwasserstoffe.

a) Prüfung der Wirkung über Schilddrüsenhormone.

α) Wirkung von Trijodthyronin.

Nach 7-tägiger Applikation von 1 mg pro kg Trijodthyronin hatte das relative Lebergewicht um 26 % zugenommen. An den Enzymgehalten fiel besonders die deutliche Steigerung des ME und der α-G-P-Ox. auf. Weiterhin waren die Aktivitäten einer ganzen Reihe von Enzymen wie G-6-PDH, GDH, IDH, GDH, GAP-DH, PGK und GOT signifikant erhöht. Die genauen Daten finden sich in den Anhangtabellen 21 und 22. Die Untersuchungen zeigen deutlich die Abhängigkeit der Enzymgehalte von ME und α-G-P-Ox. von der Höhe des Trijodthyronin-Spiegels.

ß) Beeinflussung der Halothan-Wirkung durch Thyreostatica.

In der nächsten Versuchsserie wurden wegen der Ähnlichkeit der Wirkungen von Trojodthyronin und den Halogenkohlenwasserstoffen (Abb. 4) untersucht, ob die Halothanwirkung durch Thyreostatika hemmbar ist.

Um die Eigenwirkung von Favistan zu prüfen, wurde den Versuchstieren 11 Tage lang 100 mg pro kg der Substanz i.p. injiziert. Dabei fanden sich folgende Veränderungen: Das relative Lebergewicht war um 7 % angestiegen, die Enzymgehalte von ME und α-G-P-Ox. waren als Folge der Herabsetzung des endogenen Thyroxinspiegels deutlich erniedrigt. Auffällig war außerdem die Enzymgehaltverminderung der PK. Die genauen Verhältnisse sind in Abb. 5 und in den Anhangtabellen 23 bis 26 dargestellt.

Eine zweite Tiergruppe wurde während der ebenfalls 8-tägigen Applikation von 100 mg/kg Favistan vom 3. Tag an täglich 1 Stunde mit 1 % Halotan narkotisiert. Das relative Lebergewicht hatte nach der Behandlung etwa die gleiche Zunahme erfahren wie bei alleiniger Halothanapplikation. Die Bestimmung der Enzymgehalte ergab, daß das ME bei Favistan und Halothan zwar gegenüber Halothan erniedrigt im Vergleich zur Kontrolle, aber immer noch deutlich erhöht war. Der α-G-P-Ox.-Gehalt lag sogar höher als in der Halothangruppe.

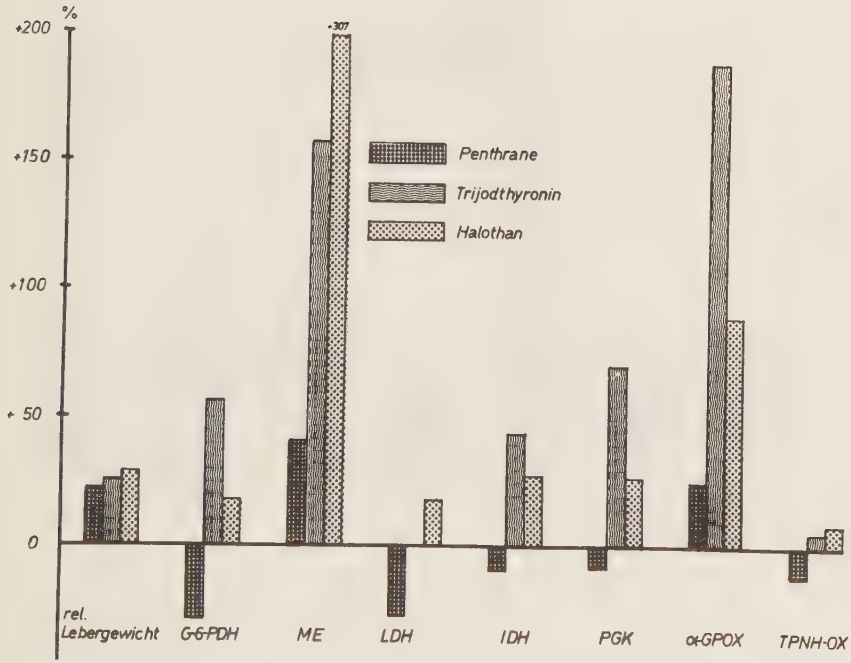


Abb. 4: Vergleichende Darstellung der Pentrane-, Trijodthyronin- und Halothan-Wirkung.

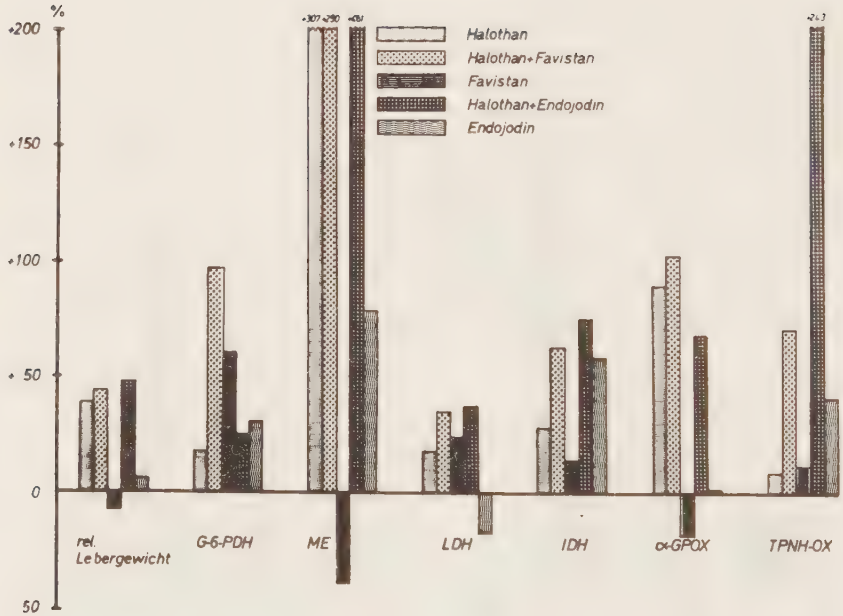


Abb. 5: Hemmbarkeit der Halothanwirkung auf die Leberenzymgehalte durch die Thyreostatika Favistan und Endojodin.

Als weitere thyreostatisch wirksame Substanz wurde Endojodin untersucht. Nach 8-tägiger intraperitonealer Injektion hat das relative Lebergewicht gering zugenommen. Die Enzymgehalte zeigten bei der Untersuchung einige Unterschiede zu den favistanbehandelten Tieren. Vor allem die Enzymgehalte des ME und der mikrosomalen TPNH-Oxydase war leicht erhöht. Vielleicht ist diese dem Favistan entgegengesetzte Eigenwirkung des Endojodins auf den Jodgehalt dieser Verbindung zurückzuführen.

) Bei der kombinierten Applikation von Endojodin mit einer 5-tägigen einstündlichen Halothannarkose fanden wir eine Gewichtszunahme der Leber um 48 %. Beide Stoffe addierten sich in ihrer Wirkung auf die Leberenzymgehalte. ME, α-G-P-Ox. und TPNH-Oxydase waren stärker erhöht als bei isolierter Gabe der beiden Pharmaka. Siehe auch Abb. 5 und Tab. 27 bis 30 im Anhang.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe kann so zusammengefaßt werden, daß die Halogen-Kohlenwasserstoffe und die Schilddrüsenhormone zwar identische Wirkung auf die Leberenzymgehalte besitzen, daß aber die Wirkung dieser Fremdstoffe nicht auf eine gesteigerte Schilddrüsenhormonwirkung beruht.

Lebervergrößerung und Enzyminduktion durch Halothan werden durch Thyreostatika nur in dem Umfang gehemmt, als es der Verminderung der endogenen Hormonproduktion entspricht. Es liegt demnach eine direkte Wirkung der Fremdstoffe vor. In den weiteren Untersuchungen wurde deshalb zunächst geprüft, ob das wirksame Prinzip die Chlor- oder Fluorsubstitution darstellt und ob für die Wirkung das Gesamtmolekül verantwortlich ist oder ob sie auf der metabolischen Bildung sehr reaktiver Abbaustufen beruht.

b) Enzymspiegelveränderungen durch chlorsubstituierte Kohlenwasserstoffe.

Als isoliert chlorsubstituierte Derivate wurden zunächst die Mono-, Di- und Trichloressigsäure untersucht.

α) Wir bestimmten die Veränderung der Enzymgehalte nach 4-tägiger Aufnahme von 0,1 %igen neutralen Lösungen in der Trinkflüssigkeit. Einige wichtige Ergebnisse sind in Abb. 6 dargestellt. Im einzelnen konnten wir folgende Veränderungen feststellen. Eine Vergrößerung der Leber tritt nur bei Trichloressigsäure auf. Bei der Dichloressigsäure ist das relative Lebergewicht unverändert, bei der Monochloressigsäure findet sich sogar eine Erniedrigung um 11 %. Die Zunahme des relativen Lebergewichtes scheint also von der verschieden starken Chlorierung abhängig zu sein. Die Veränderung der Leberenzymgehalte verhalten sich analog. Während bei der Monochloressigsäure noch keine signifikanten Veränderungen zu finden sind, zeigen sich bei der Dichloressigsäure und erst recht bei der Trichloressigsäure die für diese Gruppe spezifischen Veränderungen. ME und α-GP-Oxydase sind wie erwartet stark erhöht. Außerdem findet sich wieder die deutliche Erniedrigung der PK. Die mikrosomale TPNH-Oxydase zeigt bei der Trichloressigsäure ebenfalls eine signifikante Erhöhung. Es wäre also möglich, die ungewöhnliche Steigerung der mikrosomalen TPNH-Oxydase bei Trichlortrifluoraethan mit der starken Chlorierung dieser Substanz zu erklären. Eine genaue Zusammenstellung der prozentualen Enzymgehaltsveränderungen finden sich in der Tabelle V und in den ausführlichen Tabellen 31 - 36 im Anhang.

ß) Einen völlig anderen Typ der enzymatischen Veränderungen bewirkt Tetrachlorkohlenstoff. Die Substanz wurde den Tieren täglich in einer Dosis von 100 mg pro kg i.p. injiziert. Der Verlauf der Enzymgehalte und die Veränderung des relativen Lebergewichtes wurde am 1. 3. und 7. Tag kontrolliert. Den Verlauf der Enzymgehalte gibt Abb. 7 wieder. - Im Anhang finden sich die Tabellen 37 - 39. Im einzelnen zeigen sich folgende Veränderungen: Die meisten getesteten Enzyme waren am 1. Tag in ihrem Gehalt stark abgefallen, erreichten den normalen Spiegel am 3. Tag langsam und lagen nach 7 Tagen bereits wieder im normalen Variationsbereich. Dieses Verhalten zeigten IDH, MDH, ME, PGK, PK und TPNH-Oxydase und von den in den Mitochondrien

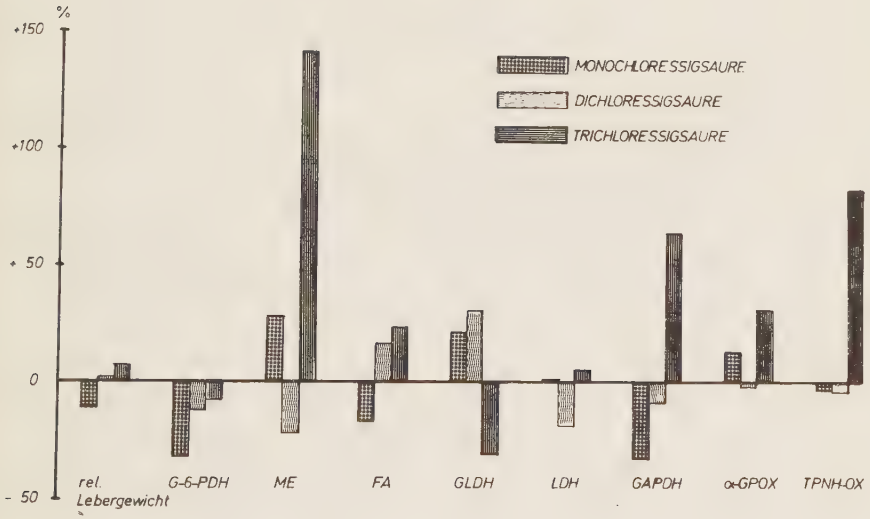


Abb. 6: Abhängigkeit der Lebervergrößerung und der Enzymgehalte vom Grad der Chlorierung dargestellt am Beispiel von Mono-, Di- und Tri-Chlor-Essigsäure.

Tabelle V

	Monochloressig-säure		Di-Chlor-Essig-säure		Tri-Chlor-Essig-säure	
	p	%	p	%	p	%
G-6-P-DH	0,15	-32	0,20	-12	0,30	- 8
ME	0,30	+28	0,20	-22	0,025	+141
GPT	0,025	-31	0,10	+106	0,10	+21
FA	0,30	-17	0,0005	+16	0,15	+23
GLDH	0,15	+21	0,30	+30	0,0025	-31
EN	0,35	+14	0,40	+ 4	0,20	+23
LDH	0,495	+ 1	0,10	+19	0,40	+ 5
IDH	0,30	+ 3	-	-	0,15	+25
MDH	0,10	+13	0,30	+10	0,20	+33
GDH	0,10	- 7	0,40	- 4	0,10	+36
Gap-DH	0,25	-33	0,45	- 9	0,0025	+64
PGK	0,025	-14	0,01	-11	0,25	+ 9
PK	0,40	-12	0,45	- 3	0,15	-25
GOT	0,05	-43	0,10	+65	0,15	+22
IDH-Mi	0,475	- 3	0,45	- 1	0,05	+23
α-GP-ox	0,20	+13	0,475	- 2	0,15	+31
MDH-Mi	0,30	-10	0,45	- 4	0,45	+ 4
TPNH-ox	0,45	- 3	0,25	-13	0,025	+83

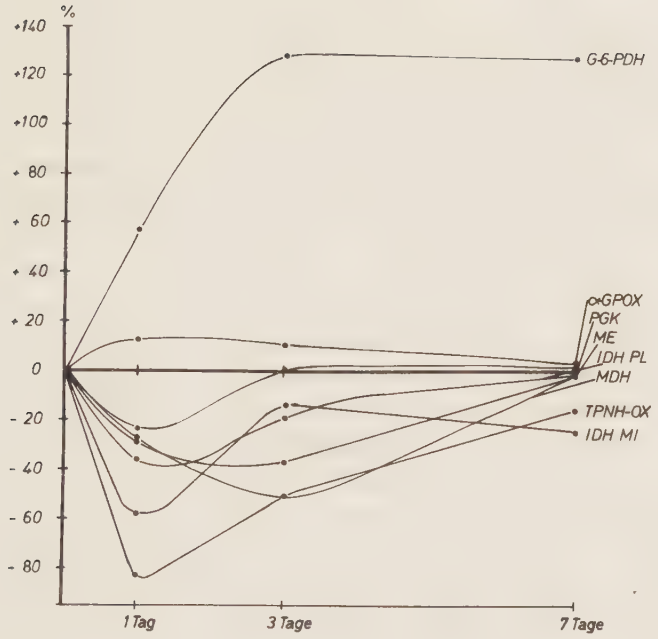


Abb. 7: Verlauf der Enzymaktivitäten bei täglicher i.p. Applikation von 100 mg/kg Tetrachlorkohlenstoff.

bestimmten Enzymen IDH und MDH, wobei MDH nach 7 Tagen noch weit außerhalb des Variationsbereiches lag. Eine zweite Gruppe von Enzymen zeigte diesen starken Abfall nicht. Dazu gehören LDH, α-GP-Oxydase und GDH. Eine vom 1. Tag kontinuierliche Aktivitätserhöhung von bis zu 130 % wurde nur bei der G-6-PDH gefunden.

Der differente Verlauf der Enzyme läßt sich weitgehend mit dem Wirkungsverlauf der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung erklären. Der initial starke Abfall der meisten Enzyme beruht sicher zum größten Teil auf der Entstehung von zentralen Läppchennekrosen, die bei dieser Dosis histologisch nachweisbar sind. Die stark abfallenden Enzyme, wie vor allem die IDH treten bei der CCL_4-Vergiftung aus der Zelle aus und sind im Serum stark erhöht. Bei alleiniger Nekrose wäre ein prozentual gleichmäßiges Abfallen aller Enzyme entsprechend den zerfallenden Zellarealen zu erwarten. Wie erwähnt bleibt jedoch die Aktivität einiger Enzyme unverändert oder sind sogar relativ erhöht. Genau der gleiche Verlauf wird bei der Applikation von Actinomycin beobachtet, das die Enzymsynthese auf der Ebene der m-RNS-Synthese hemmt. Es ist naheliegend anzunehmen, daß die primär abfallenden Enzyme eine hohe, die unbeeinflußten Enzyme dagegen eine langsame Umsatzgeschwindigkeit besitzen. Darauf wird in der Diskussion näher eingegangen werden. Die starke spezifische Aktivierung der G-6-PDH ist ein Aequivalent der früh einsetzenden Regenerationsprozesse, bei denen regelmäßig eine Erhöhung von G-6-PDH gefunden wird.

Von besonderem Interesse für die Kenntnis der Wirkungsweise von CCL_4 ist die Tatsache, daß initial nach der 1. Applikation ein starker Abfall der Enzymaktivitäten erfolgt und dann trotz weiterer Zufuhr von CCL_4 eine zunehmende Normalisierung der Enzymgehalte einsetzt. Dieses "Gewöhnungsphänomen" darf sicher mit der Beobachtung von Mc Lean gedeutet werden, daß CCL_4 erst durch ein in den Mikrosomen erfolgenden Metabolisierungsschritt vergiftet wurd. Durch die schon am 1. Tag nahezu vollständige Erniedrigung der mikrosomalen TPNH-Oxydase bleibt die Bildung

der eigentlich toxischen CCL_4-Metabolite bei weiterer Zufuhr aus.

γ) Das gebräuchliche Schlafmittel Chloralhydrat wurde als weiteres Chlorderivat untersucht. Nach Untersuchungen von Stier wird die Verbindung mikrosomal zu Trichloraethanol metabolisiert und dann unter Cl-Abspaltung weiter abgebaut. Es muß demnach auch hier mit der Bildung freier Cl-Radikale gerechnet werden. Chloralhydrat wurde 0,1 %ig mit dem Trinkwasser verabfolgt und die Enzymgehalte am 5., 7. und 10. Tag bestimmt. Das relative Lebergewicht stieg während der Applikation kontinuierlich an und war nach 7 Tagen um 22 % erhöht. Die als charakteristisch für chlorierte Substanzen beobachteten Enzymveränderungen waren hier nur teilweise zu finden. Die besonders typische Steigerung der ME-Aktivität war deutlich ausgeprägt. Die Erniedrigung der PK und die Steigerung der α-G-P-Oxydase fehlten. Überraschend war die starke Erhöhung der mikrosomalen TPNH-Oxydase. Chloralhydrat besitzt also wie die Substanzen der 1. Gruppe eine mikrosomale Induktionswirkung. Auch in der Veränderung der übrigen Enzymgehalte spiegelt sich diese Doppelwirkung wieder. Abweichend von der Phenobarbital- und Halothan-Wirkung fand sich hier nach mehrtägiger Applikation ein starker Rückgang vieler Enzymaktivitäten, besonders der TPNH-Oxydase der IDH und der mitochondrialen Enzyme. Da wie erwähnt beim mikrosomalen Abbau von Chloralhydrat mit der Bildung freier Chlor-Radikale zu rechnen ist, schien es denkbar, daß die starke Mikrosomenaktivierung bei langer Einwirkungszeit durch gesteigerten Abbau eine zunehmende Bildung toxischer Metabolite bedingt. Die in Abb. 8 dargestellten Verläufe zeigen vom 7. Tage an mit dem Absinken der TPNH-Oxydase, IDH, und dem starken Anstieg der G-6-P-DH die Charakteristica der CCL_4-Wirkung. Es läge demnach hier der umgekehrte Verlauf wie bei der CCL_4-Vergiftung vor. Durch die Steigerung der Mikrosomenaktivität käme es zu einer erst langsam einsetzenden und zunehmenden Giftung.

Zur Überprüfung dieser Möglichkeit schlossen wir eine Versuchsreihe an, bei der Chloralhydrat gleichzeitig mit dem

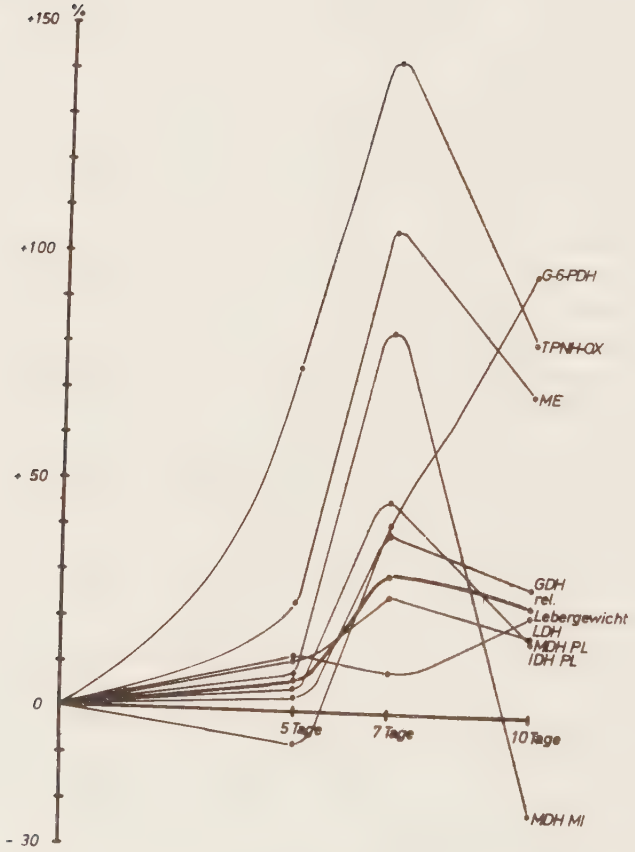


Abb. 8: Verlauf der Enzymaktivitäten unter Einwirkung von Chloralhydrat bei einer Dosis von 0,05 % im Trinkwasser.

stark mikrosomenaktivierenden Phenobarbital gegeben wurde. Nach 4-tägiger Applikation wurde hier im wesentliche eine Addition beider Eigenwirkungen beobachtet. Zu der erwarteten Steigerung der Chloralhydrat-Toxizität kam es jedoch nicht. Zur Klärung dieser auch therapeutisch wichtigen Frage wären hier Untersuchungen über längere Zeiträume angebracht. Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in der Abb. 9 und den Tabellen 40 - 47.

δ) Aethyl-α-P-Chlorphenoxyisobutyrat (Regelan) ist schon lange als gute Induktorsubstanz bekannt (Hess et al. 1965). Da es in der Klinik therapeutisch Anwendung findet, war es naheliegend, diese Substanz in die Untersuchungen einzubeziehen. Nach täglicher Applikation von 500 mg/kg i.p. wurden die Versuchstiere am 3., 7. und 14. Tag dekapitiert und die Enzymgehalte bestimmt. Zunächst konnten wir feststellen, daß das relative Lebergewicht bis zum 7. Tag kontinuierlich anstieg und dann gleichmäßig auf einem um 30 % gegenüber dem Normaltier erhöhten Niveau stehen blieb. Der Verlauf der Enzymgehalte verhielt sich völlig gleichsinnig. GDH, IDH, LDH, PGK, MDH stiegen dem Lebergewicht parallellaufend an, so daß der Gesamtenzymgehalte der Leber konstant blieb. Einen anderen Verlauf zeigten die α-GP-Oxydase und die mikrosomale TPNH-Oxydase. Diese Enzyme zeigten bis zum 7. Tag eine das Organwachstum bei weitem übertreffende Aktivitätssteigerung, fielen aber nach 14 Tagen etwas ab. ME zeigte einen kontinuierlichen Anstieg des Enzymgehaltes und hatte nach 14 Tagen eine maximale Aktivität erreicht. Ein ähnlicher Verlauf fand sich bei der G-6-P-DH, nur kam es bei diesem Enzym zu einer initialen Gehaltsverminderung. Völlig anders verhielt sich die PK. Die Aktivität dieses Enzyms fiel nach 3 Tagen stark ab und blieb während der ganzen Versuchsdauer auf einem erniedrigten Niveau stehen. Noch nach 14 Tagen war die Erniedrigung, wenn auch nicht signifikant, so doch deutlich zu messen. Abb. 10 zeigt einen genauen Verlauf der Enzymgehalte. Im Anhang finden sich in den Tab. 48 - 53 die Absolutgehalte der Enzyme.

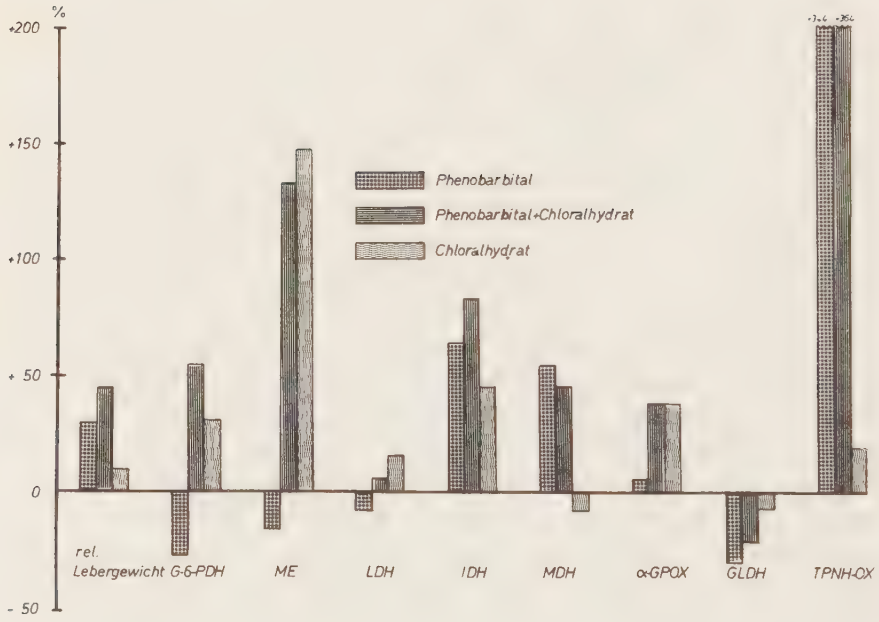


Abb. 9: Vergleich der Gehaltsänderung der Enzyme unter Phenobarbital, Chloralhydrat und der Kombination beider Pharmaka.

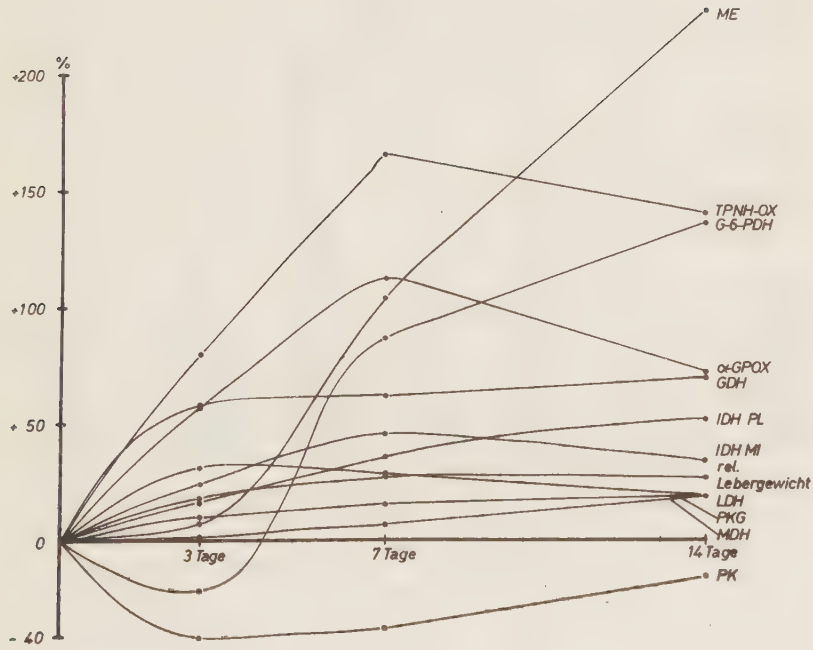


Abb. 10: Verlauf der Enzymgehalte bei 14-tägiger Applikation von Aethyl-α-P-Chlorphenoxyisobutyrat in einer Dosis von 500 mg/kg i.p.

c) Enzymgehaltsveränderungen durch fluorsubstituierte Kohlenwasserstoffe.
Wie schon oben erwähnt, fiel uns die unterschiedlich starke Lebervergrößerung je nach dem Grad der Chlorierung und Fluorierung der Teststoffe auf. Im folgenden Abschnitt soll nun etwas näher auf verschieden stark fluorierte Stoffe eingegangen werden.

α) Als 1. Substanz wurde die Wirkung des Natriumfluoracetats auf die Gehalte der Leberenzyme getestet. Nachdem die Versuchstiere 11 Tage lang eine 0,005 %ige Trinkwasserlösung zu sich genommen hatten, stellten wir eine Erniedrigung des relativen Lebergewichtes um 7 % fest. Den Verlauf der Enzymgehalte auch für die anderen Fluor-Verbindungen gibt die Tabelle VI. und VII und die Abb. 11 wieder. Genauere Angaben über die Absolutwerte der Enzyme finden sie in den Anhangtabellen 54 - 63.

Nun zu den spezifischen Veränderungen, die Natriumfluoracetat bei den Enzymgehalten hervorruft. Wie erwartet, war auch hier das ME erhöht. Die α-GP-Oxydase lag im Bereich der natürlichen Variationsbreite. Dafür aber war die mikrosomale TPNH-Oxydase stark signifikant erhöht. Natriumfluoracetat ist also eine der wenigen Substanzen, die mit einer mikrosomalen Induktion einhergehen, ohne daß es anschließend zu einer Zunahme des relativen Lebergewichtes kommt. Eine Erhöhung der Enzymgehalte fand sich auch bei der FA, GLDH und der in den Mitochondrien bestimmten IDH. Im Gegensatz zu allen Stoffen der 2. Gruppe ist die PK nicht erniedrigt, sondern wenn auch nicht signifikant, erhöht.

ß) Als nächste Substanz dieser Gruppe untersuchten wir die Fluorbrenztraubensäure. Nach 6-tägiger Applikation von 100 mg/kg i.p. war das relative Lebergewicht praktisch unverändert. Die Enzymgehalte von ME und α-GP-Oxydase lagen im Bereich der Variationsbreite. Als einzig stark signifikante Veränderung fiel die Gehaltszunahme der LDH auf.

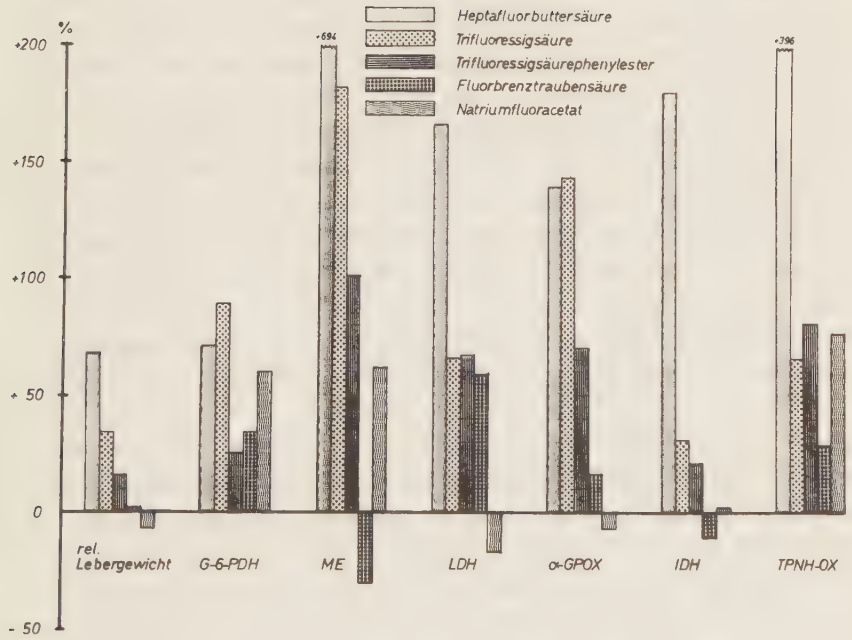


Abb. 11: Vergleich der Enzymgehaltsänderung durch Substanzen mit steigendem Fluorgehalt dargestellt am Beispiel von Heptafluorbuttersäure, Trifluoressigsäure, Trifluoressigsäurephenylester, Fluorbrenztraubensäure und Na-Fluoracetat.

Auch die Transaminasen zeigten eine geringe Steigerung ihrer Aktivität. Im Ganzen gesehen erwies sich Fluorbrenztraubensäure als eine Substanz, die einen nur geringen Einfluß auf die Leberenzymgehalte und das Lebergewicht hatte.

δ) Eine weitaus stärkere spezifische Wirksamkeit hatte wie erwartet die Trifluoressigsäure.
Nach 7-tägiger Applikation einer 0,05 %igen Lösung im Trinkwasser zeigte sich ein deutlicher Einfluß dieser Substanz sowohl auf das relative Lebergewicht als auch auf die Enzymgehalte. Im Ganzen gesehen gleichen die Veränderungen genau denen wie bei Halothan. Diese Tatsache ist nicht besonders überraschend, da nach Untersuchungen von Stier Halothan im Organismus zu Trifluoressigsäure abgebaut wird. Wahrscheinlich ist auch nicht Halothan, sondern allein Trifluoressigsäure die wirksame toxische Substanz. Es kommt also durch die Metabolisierung des Halothans zu einer Giftung. Diese Untersuchungen haben eine besondere klinische Bedeutung, da wir in Halothan ein sicher wirksames und gut verträgliches Narkotikum besitzen.

Nun zu den spezifischen Veränderungen, die durch Trifluoressigsäure hervorgerufen werden. Das relative Lebergewicht ist um 34 % erhöht. Wie erwartet ist der Enzymgehalt von α-GP-Oxydase und ME stark signifikant erhöht. Auch die PK zeigte den gleichen Verlauf wie bei Halothan. An plasmatischen Enzymen erfuhren auch G-6-P-DH, LDH, IDH und GDH eine signifikante Gehaltszunahme. Außer der mitochondrialen α-GP-Oxydase waren auch die in den Mitochondrien bestimmte IDH und MDH stark erhöht. Einen gewissen Unterschied zu Halothan zeigt die mikrosomale TPNH-Oxydase. Während bei Halothan die TPNH-Oxydase im Bereich der natürlichen Variationsbreite lag, fand sich Fluoressigsäure eine deutliche Verstärkung der mikrosomalen Aktivität.

δ) Völlig gleichartige Verhältnisse wie bei Trifluoressigsäure fanden sich bei Trifluoressigsäurephenylester. Diese Substanz war 6 Tage in einer Dosis von 100 mg/kg i.p. injiziert worden. Die Zunahme des relativen Lebergewichtes lag

bei 16 %. Auch sonst erwies sich dieser Stoff als nicht so stark wirksam wie Trifluoressigsäure.
Erstaunlicherweise war der Enzymgehalt der PK nicht erniedrigt sondern, wenn auch nicht signifikant, geringfügig erhöht.

ε) Als weit aus am stärksten wirksam erwies sich in dieser Gruppe die Heptafluorbuttersäure.
Nach 6-tägiger Applikation von 100 mg/kg i.p. hatte das Organgewicht der Leber um 68 % zugenommen. Diese Gewichtszunahme bedeutete der stärkste Anstieg aller während dieser Arbeit gemachten Versuche. Auch die Zunahme der Enzymgehalte übertraf alle vorher gemachten Beobachtungen. So war der Enzymgehalt des ME um 694 % erhöht. Auch die α-G-P-Oxydase zeigte eine das Organwachstum bei weitem übertreffende Zunahme. Weiterhin konnte eine deutliche Aktivierung der mikrosomalen Metabolisierungsenzyme, erkenntlich an der Gehaltserhöhung der mikrosomalen TPNH-Oxydase um 400 %, beobachtet werden. Auch die Enzymgehalte der LDH, IDH und MDH waren auf eine selten gesehene Höhe gestiegen.

Zusammenfassend kann über die fluorsubstituierten Substanzen folgendes gesagt werden:

Mit der steigenden Fluorierung nimmt die Wirksamkeit der Verbindungen in Bezug auf eine Vergrößerung der Leber zu. Während bei Natriumfluoracetat keine Steigerung des Organvolumens festzustellen war, betrug die Gewichtszunahme bei Heptafluorbuttersäure immerhin nahezu 70 %. In gleicher Weise verhalten sich die Enzymgehalte. Besonders deutlich kann diese Entwicklung bei den Gehalten von α-GP-Oxydase, ME und der mikrosomalen TPNH-Oxydase beobachtet werden.
Zum Abschluß dieses Kapitels wurden nochmals die besonders typischen Substanzen und zwar Trichloressigsäure, Trichlortrifluoracethan und Trifluoressigsäure in der Abb. 12 zusammengestellt.

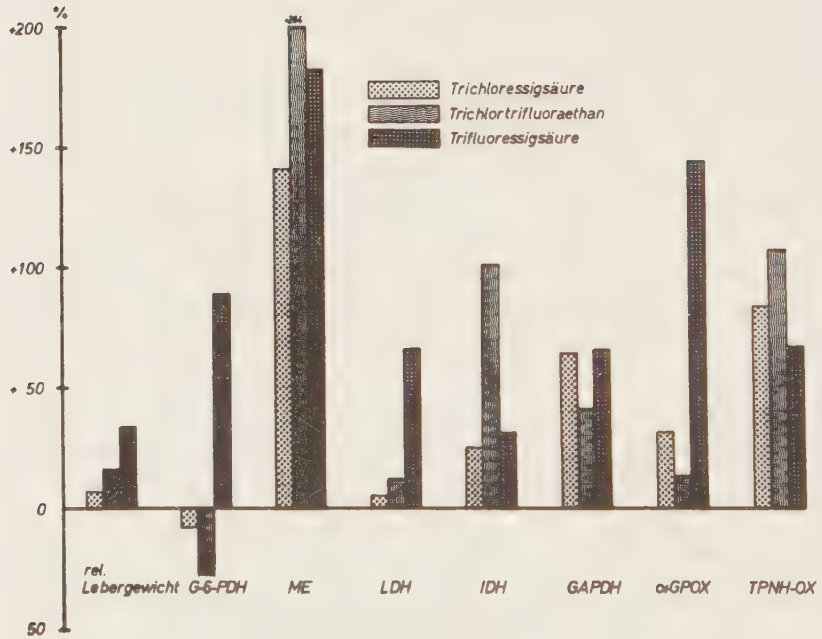


Abb. 12: Vergleichende Gegenüberstellung von Trichloressigsäure, Trichlortrifluoraethan und Trifluoressigsäure.

Tabelle VI IE/g Leber

	Na-Fluoracetat		Fluorbrenztraubensäure		Trifluoressigphenylester		Trifluoressigsäure		Heptafluorbuttersäure	
	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%
G-6-P-DH	0,10	+71	0,025	+31	0,005	+42	0,25	+ 8	0,40	+ 3
ME	0,10	+81	0,05	-34	0,01	+105	0,0125	+72	0,05	+342
GPT	0,20	+26	0,15	+24	-	-	0,45	- 4	0,0005	-54
FA	0,01	+34	0,15	+11	-	-	0,005	+17	0,025	-22
GLDH	0,05	+131	0,15	+13	-	-	-	-	0,05	-46
EN	0,025	+47	0,20	+16	-	-	0,30	-13	0,10	-16
LDH	0,30	- 9	0,0005	+55	0,025	+23	0,01	+45	0,0025	+57
IDH	0,20	+ 9	0,25	-15	0,25	- 3	0,35	+ 4	0,01	+65
MDH	0,15	-26	0,10	-22	0,0005	-25	0,0025	-32	0,01	-35
GDH	0,15	-12	0,20	+ 4	0,45	- 4	0,01	+15	0,0025	+66
GAP-DH	-	-	0,30	- 5	0,30	+24	0,05	-14	0,25	+26
PGK	0,35	+ 1	0,35	- 3	0,0005	-20	0,15	- 7	0,30	+19
PK	0,10	+44	0,025	+36	0,025	-59	0,45	- 2	0,15	-25
GOT	0,05	+131	0,05	+42	-	-	0,025	-40	0,10	-30
IDH-Mi	0,005	+62	0,25	-14	0,05	+24	0,25	+ 9	0,30	-20
α-GP-Ox	0,40	- 9	0,20	-28	0,025	+78	0,0005	+46	0,01	+43
MDH-Mi	0,05	+42	0,05	-23	0,45	- 2	0,025	-16	0,0025	-62
TPNH-Ox	0,01	+82	0,15	+26	0,15	+23	0,025	+53	0,05	+182

Tabelle VII IE/Gesamtleber (25 g Tier)

	Na-Fluoracetat		Fluorbrenztrauben-säure		Trifluoressig-säure		Trifluoressigsäure-phenylester		Heptafluor-buttersäure	
	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%
-6-P-DG	0,10	+60	0,05	+34	0,0005	+89	0,10	+25	0,01	+71
	0,05	+62	0,10	-30	0,005	+182	0,01	+101	0,05	+694
PT	0,30	+11	0,10	+25	-	-	0,30	+12	0,10	-21
	0,0025	+24	0,10	+13	-	-	0,0025	+35	0,05	+31
DH	0,025	+100	0,10	+20	-	-	0,475	+ 2	0,15	-78
	0,10	+44	0,20	+12	-	-	0,475	+ 2	0,05	+43
H	0,30	-17	0,0005	+59	0,0025	+66	0,05	+67	0,0025	+166
H	0,45	+ 2	0,30	-11	0,0025	+31	0,10	+21	0,005	+180
H	0,10	-29	0,15	-20	0,45	+ 1	0,05	-21	0,25	+11
H	0,20	-17	0,10	+ 7	0,05	+31	0,0025	+34	0,005	+185
P-DH	-	-	0,45	- 2	0,10	+65	0,4975	0	0,05	+120
K	0,35	- 6	0,495	- 1	0,20	+ 8	0,20	+ 8	0,05	+108
	0,10	+37	0,05	+ 4	0,025	-43	0,10	+14	0,15	+31
T	0,025	+99	0,0125	+42	-	-	0,05	-30	0,20	+16
-Mi	0,025	+48	0,30	-13	0,005	+68	0,05	+27	0,20	+36
GP-Ox	0,45	- 7	0,20	+16	0,0025	+143	0,005	+70	0,0005	+139
-Mi	0,10	+26	0,15	-19	0,025	+32	0,45	- 2	0,05	-36
M-Ox	0,01	+77	0,10	+29	0,025	+66	0,0025	+81	0,05	+396

III. Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus lebervergrößernder Pharmaka.

Die bisher dargestellten Untersuchungen haben gezeigt, daß die Fremdstoffe beider Wirkungsgruppen primär völlig verschieden in den Zellstoffwechsel eingreifen. Unter der Wirkung mikrosomenindizierender Substanzen kommt es zu einem initialen Anstieg der mikrosomalen Enzymgruppen als deren Repräsentant die TPNH-Oxydase geprüft wurde. Bei den halogenierten Kohlenwasserstoffen kommt es zum primären und spezifischen Anstieg der Enzyme des Glycerophosphatcyclusses und des ME. Gemeinsam ist also beiden Wirkungsgruppen, daß sie primär umfangreiche aber sehr unterschiedliche Enzymgruppen induzieren. Es war deshalb naheliegend anzunehmen, daß eine quantitativ große und schnell erfolgende Neusynthese größerer Enzymgruppen eine sekundäre Induktion zahlreicher Enzyme erforderlich macht, die zum Syntheseapparat der Zelle gehören. Zur Klärung dieser Möglichkeit prüften wir am Beispiel einer ernährungsbedingten Enzyminduktion, sowie am Beispiel der Hydrocortison- und Biotin-Wirkung, ob die induktive Vergrößerung von Enzymgruppen generell zum Wachstum der gesamten Zelle mit sekundär proportioniertem Anstieg aller übrigen Enzyme verbunden ist.

1. Induktion glycolytischer Enzyme nach kahlehydratfreier Diät.

Nachdem die Versuchstiere 3 Tage lang mit Purina, einem Trockenfleischpräparat, gefüttert worden waren, wurde die Wirkung auf die Gehalte der Leberenzyme geprüft. Das relative Lebergewicht hatte zu diesem Zeitpunkt um 10 % abgenommen. Die Leberenzymgehalte aller gemessenen Enzyme waren z. T. stark abgefallen. Siehe Anhang-Tabelle 64-67

In einer weiteren Versuchsserie wurden die Tiere 3 Tage mit Purina und anschließend mit einer 5 %igen Glucoselösung im Trinkwasser 3 Tage lang ernährt. Nach der Behandlung war das relative Lebergewicht gegenüber Kontrolltieren um 38 % erniedrigt. Die Enzymgehalte von G-6-P-DH,

ME und PK waren bereits wieder normalisiert oder sogar leicht erhöht. Teilweise waren die Enzymspiegel weiter abgesunken, vor allem IDH, LDH und die in den Mitochondrien bestimmten Enzyme wie IDH, α-GP-Oxydase und MDH. Besonders deutlich und hochsignifikant war der Abfall bei der mikrosomalen TPNH-Oxydase. Dieser Befund konnte auch nach mehrmaliger Kontrolle immer wieder erhoben werden. Abb. 13 und die Tab. 64 - 67 im Anhang verdeutlichen diese Ergebnisse.

2. Die Wirkung von Hydrocortison (Peranio et al. 1965) auf die Enzymgehalte wurde nach 3, 5 und 7 tägiger Applikation i.p. von 10 mg/kg i.p. geprüft. Das relative Lebergewicht war anfänglich gering erniedrigt, lang nach 7 Tagen wieder im Bereich der Norm. Die Enzymgehalte verhielten sich sehr unterschiedlich. Die in den Mitochondrien bestimmten Enzyme wie α-GP-Oxydase, MDH und nach anfänglicher Steigerung auch IDH fielen deutlich ab. Die Enzymgehalte von LDH, G-6-P-DH, GDH, PK und der mikrosomalen TPNH-Oxydase stiegen nach anfänglichen Schwankungen in ihren Gehalten leicht an. PGK und ME lagen nach 7 tägiger Behandlung wieder im Bereich der Norm. Den Verlauf der Enzymgehalte zeigt Abb. 14 und die Tab. 68 - 73 im Anhang.

3. Als letzte Substanz wurde Biotin geprüft.
Die Versuchstiere bekamen 10 mg/kg Biotin i.p. und wurden nach 3, 5 und 7 Tagen untersucht. Dabei stellten wir in den ersten 5 Tagen praktisch keine Veränderung der Enzymgehalte fest. Nach 7 tägiger Applikation waren die Enzymgehalte der LDH und α-GP-Oxydase signifikant erhöht, während die PK und die mikrosomale TPNH-Oxydase deutlich abgefallen waren. Die genauen Werte finden Sich in Tab. 74 - 79 im Anhang.

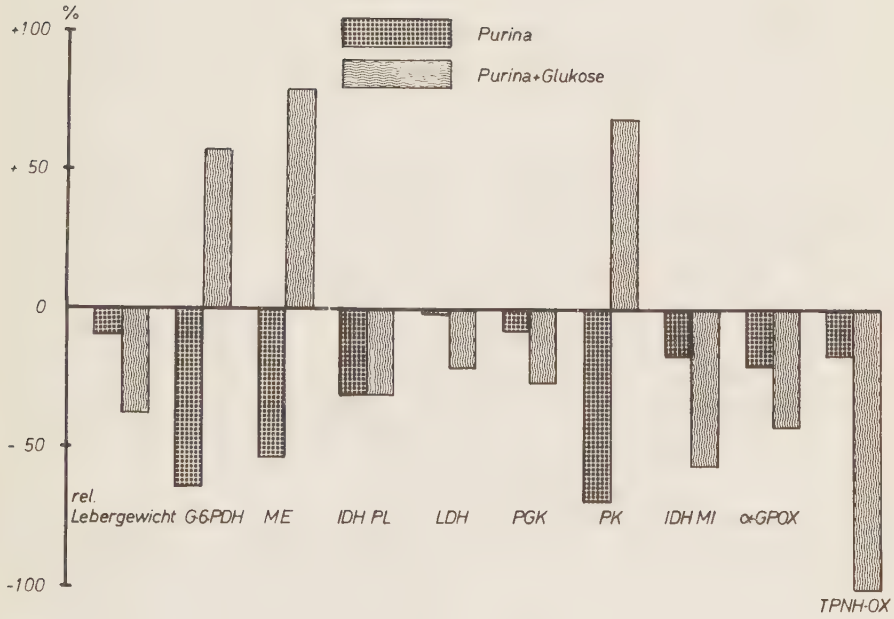


Abb. 13: Enzymgehaltsveränderung bei Kohlehydrat-armer Diät mit Purina und anschließender Gabe von Glucose.

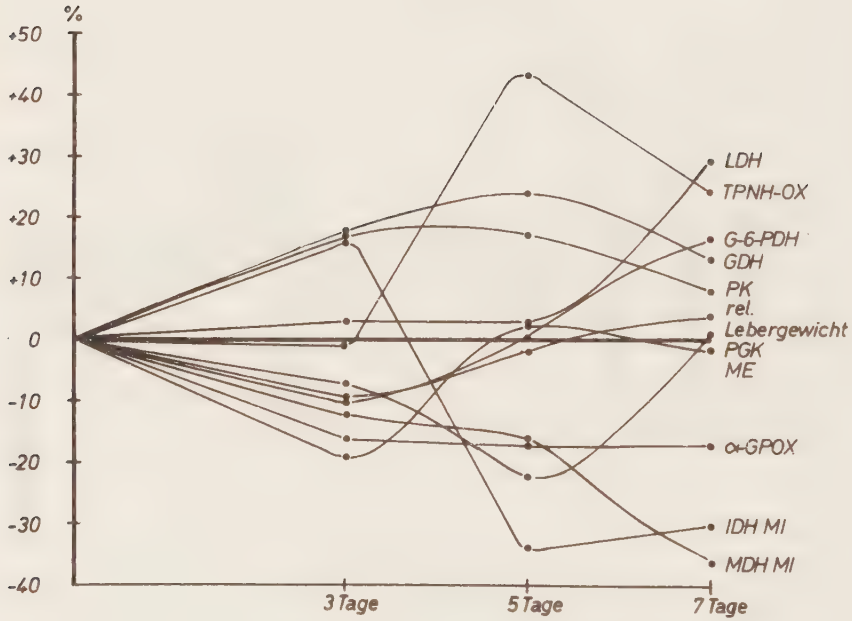


Abb. 14: Verlauf der Enzymaktivitäten unter Einwirkung von Hydrocortison in einer Dosis von 10 mg/kg i.p.

D. Diskussion

Nach längerer Zufuhr zahlreicher Arzneimittel und Fremdstoffe des täglichen Anwendungsbereichs tritt im Tierexperiment bei allen untersuchten Tierspezies eine bis zur Verdoppelung des Organvolumens führende Lebervergrößerung auf. Auf Grund der differenten Beeinflussung des Enzymspektrums der Leber konnten in vorausgegangenen Untersuchungen (Miehe) die lebervergrößernden Substanzen in 2 Gruppen differenziert werden, die wie einleitend schon ausgeführt wurde in ihrer toxikologischen Bedeutung verschieden zu bewerten sind.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war es an einem größeren Material zu prüfen, ob diese an einigen typischen Substanzen erhobenen Befunde Ausdruck einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit sind. An einer großen Reihe hinsichtlich der chemischen Konfiguration zur Klärung geeigneter Verbindungen wurde deshalb die Frage der Beziehung zwischen der Konstitution und der Wirkung auf das Leberenzymspektrum geprüft. Die Untersuchungen sollten gleichzeitig Hinweise auf die zur Lebervergrößerung führenden kausalen Mechanismen bringen.

In den Untersuchungen wurde zunächst an einem sehr umfangreichen Substanzmaterial bestätigt, daß sich die lebervergrößernden Stoffe auf Grund einer typischen Konstellation der enzymatischen Veränderungen klassifizieren lassen.

Eine erste Gruppe, zu der die meisten Pharmaka gehören, zeigt den enzymatischen Typ der Phenobarbitalwirkung. Kennzeichnend ist hier die initiale Vermehrung der mikrosomalen Metabolisierungsenzyme, die in unseren Untersuchungen durch die TPNH-Oxydase repräsentiert wurde. Die extramikrosomalen Enzyme steigen zeitlich sicher später der Lebergewichtszunahme annähernd parallel laufend an. Typisch für diese Gruppe ist der im Beginn überschießenden Aktivitätsanstieg von G-6-PDH und ME, von IDH, GAPDH und PGK, der verlangsamte Anstieg von GOT, GPT und PK sowie die auf einer langsamen Synthese beruhende relative Erniedrigung von LDH und GDH. Nach Abschluß der Wachstumsphase befinden sich alle Enzyme wieder in einem

Gleichgewicht. Die vergrößerte Leber besitzt bei dieser Substanzgruppe deshalb normale Enzymproportionen, spezifisch erhöht bleiben nur die mikrosomalen Metabolisierungsenzyme. Bei allen Substanzen besteht eine annähernde Relation zwischen dem Ausmaß der mikrosomalen Aktivierung und der Lebervergrößerung.

Von dieser ersten primär Mikrosomen induzierenden Gruppe ließ sich eine 2. Reihe lebervergrößernder Substanzen abgrenzen, die die Mikrosomenaktivität nicht beeinflussen oder sogar gering hemmen. Bei den Substanzen dieser Gruppe handelt es sich um chlor- und fluorsubstituierte Kohlenwasserstoffe. Bei diesen Verbindungen wurden durchweg die für Halothan und Methoxyfluoran beschriebenen enzymatischen Charakteristika gefunden. Kennzeichnend war die zum Teil außerordentlich starke Aktivitätssteigerung der α-G-P-Oxydase und des ME. Die übrigen untersuchten Enzyme stiegen zwar wie bei Luminal der Lebergewichtszunahme annähernd parallel laufend an, es zeigten sich jedoch auch hier einige charaktieristischen Unterschiede. Als gruppenspezifisch erwies sich vor allem eine signifikante Abnahme der PK. Verschieden verhielten sich ebenfalls LDH und GDH, deren Gesamtgehalte hier in gleichem Maße wie die übrigen Enzyme anstiegen. Das Ausmaß der charakteristischen Steigerung von ME und α-GP-Ox. war bei den einzelnen Derivaten dieser Gruppen unterschiedlich. Die Erhöhung des Glycerophosphatenzymes findet sich besonders ausgeprägt nur bei den mehrfach fluorierten Derivaten. Chlorierte Kohlenwasserstoffe bewirken zwar ebenfalls eine Steigerung, die aber wie der Vergleich ähnlich konfigurierter oder analoger chlor- bzw. fluorsubstituierter Verbindungen zeigt, quantitativ erheblich geringer ist. Die Erhöhung von ME ist bei allen Halogenderivaten stärker ausgeprägt als die des α-GP-Ox. Die Lebervergrößerung scheint daher vorwiegend mit dem Anstieg von ME korrigiert zu sein.

Die Deutung des Induktionsmechanismus dieser beiden primär erhöhten Enzyme durch die halogenierten Kohlenwasserstoffe muß vorerst rein hypothetisch bleiben. Ein möglicher kausaler Mechanismus, der im Zusammenhang mit der Wirkung von Regelan

diskutiert wurde (Thorp und Waring), könnte in der Freisetzung oder der vermehrten Bildung von Schilddrüsenhormonen bestehen. Thyroxin induziert spezifisch die Enzyme des Glycerophosphatzyklus und des ME. (Lee, Takemory und Lardy 1959; Lee und Lardy 1961) Unsere daraufhin durchgeführten Untersuchungen machen einen derartigen Zusammenhang jedoch unwahrscheinlich. Bei Trijodthyronin ist die Steigerung der α-GP-Ox. viel stärker ausgeprägt als die des ME; das Verhältnis ist also hier umgekehrt wie bei allen untersuchten Halogenderivaten. Ebenso kann die Induktion der beiden Enzyme und die Lebervergrößerung durch Halothan durch gleichzeitige Applikation der Thyreostatika Endojodin und Favistan nur in dem Maße gehemmt werden, als die endogene Thyroxinproduktion vermindert wird. Eine alleinige Wirkung der lebervergrößernden Halogenderivate über die Schilddrüse kann demnach sicher ausgeschlossen werden.

Als weiteres Wirkungsprinzip war eine Stoffwechselwirkung sehr reaktiver Metabolite oder freier Radikale zu diskutieren. Chlorsubstituierte Verbindungen werden durch die Wirkung mikrosomaler Metabolisierungsenzyme teilweise dechloriert. Es entstehen dabei chemisch höchst reaktive Metabolite mit Radikalcharakter. Organische Fluorverbindungen galten bisher als sehr stabil gegenüber biologischen Einflüssen. In jüngster Zeit wurde jedoch nachgewiesen, daß auch sie zum Teil durch mikrosomale Enzyme in Verbindung mit einer Hydroxylierung defluoriert werden können (Westrop und Topham 1966). Es ist also sowohl bei chlor- wie auch bei fluorsubstituierten Derivaten mit der Bildung biologisch höchst aktiver Wirkungsstufen zu rechnen, die für die beobachteten Phänomene verantwortlich gemacht werden können. Für diese Annahme könnte der Befund sprechen, daß bei verschieden stark substituierten Chloressigsäuren die Wirkung mit steigendem Substitutionsgrad zunimmt. Die daraufhin durchgeführten Untersuchungen mit Tetrachlorkohlenstoff, der außerordentlich rasch unter Bildung freier Chlorradikale metabolisiert wird, zeigten jedoch, daß sehr reaktive Stufen eine den bisher untersuchten Halogenkohlenwasserstoffen geradezu entgegengesetzte Wirkung besitzen. Lebergewicht und Enzymgehalte nehmen stark ab, lediglich die C-6-PDH ist als Anzeichen einer starken Regeneration

spezifisch erhöht. Die metabolische Entstehung freier Radikale hat demnach einen Effekt, der der Wirkung lebervergrößernder Pharmaka entgegenläuft. Bei lebervergrößernden Substanzen, deren Metabolisierung zur Bildung freier Radikale führt, wie z.B. Chloralhydrat, können die entgegengesetzten Wirkungen interferieren und zu einem biphasischen Verlauf führen.

Auch die metabolische Bildung spezifischer Stoffwechselgifte scheint für die Wirkung keine Bedeutung zu besitzen. Aus den meisten untersuchten Halogenverbindungen können beim Abbau toxische Monohalogenkohlenwasserstoffe entstehen. Trifluoressigsäure ist ein Antimetabolit der Citratsynthese; Monojodessigsäure und Monochloressigsäure blockieren SH-Enzyme. Die Wirkungen dieser giftigen Monohalogenessigsäuren waren jedoch von dem der höher substituierten Derivate deutlich verschieden. Es kam zu toxischen Effekten; Enzyminduktion und Lebervergrößerung wurden nicht beobachtet.

Enzyminduktion und Lebervergrößerung durch halogenierte Kohlenwasserstoffe scheinen demnach an die organischen Gesamtmoleküle gebunden zu sein. Für die Wirkung erforderlich ist ein hoher Substitutionsgrad, die Enthalogenisierung bringt Wirkungsverminderung oder Wirkungsverlust. Die wirksamen Grundmoleküle sind vor allem Alkohole,Äther und Fettsäuren. Physikochemische und biochemische Eigenschaften von Stolte mit dieser als wirksam erkannten Konfiguration ließen bei Betrachtung der biologischen Funktion der primär induzierten Enzyme einen Wirkungsweg denkbar erscheinen, der in enger Beziehung zu der oben dargestellten biochemischen Wirkung der Schilddrüsenhormone steht. Eine physiologische Bedeutung von ME und α-GP-Ox. besteht wahrscheinlich darin, die Anlieferung von Wasserstoff für die Atmungskette zu sichern. α-GP-Ox. ist das mitochondriale Enzym des Glycerophosphatcyclus über den der Transport von cytoplasmatischen Wasserstoff in den mitochondrialen Raum ermöglicht wird (Bücher et al.; Boxer et al.). ME katalysiert die Synthese von Malat aus zytoplasmatischer Brenztraubensäure und CO_2 unter TPNH-Verbrauch. Es ist an der Cytoplasma-Mitochondriengrenzfläche lokalisiert und sichert durch die Bereitstellung von Malat

die Substratversorgung des Krebszyklus (Pette) Diese Funktion beider Enzyme erklärt ihre induktive Vermehrung bei der Steigerung des mitochondrialen Wasserstoffbedarfs durch Schilddrüsenhormone. Eine unzulängliche Bildung von Wasserstoff durch den Krebszyklus müßte analog zur kompensatorischen Aktivierung dieser Systeme führen. Eine derartige Stoffwechselsituation könnte durch die wirksam gefundenen Halogenderivate durchaus entstehen. Als wirksam erwiesen sich vor allem halogenierte Fettsäuren und Verbindungen, aus denen halogenierte Fettsäuren entstehen können. Es ist wahrscheinlich, daß diese Derivate als Antimetabolite der normalen Fettsäuren an Co-Enzym A gebunden werden und dieses durch die Unmöglichkeit der Weiterreaktion blockieren (Stier). Daraus würde eine Verminderung der Citratsynthese resultieren. Die vermehrte Bildung von Malat als Startsubstanz wäre eine sinnvoller Weg, diesen metabolischen Block zu kompensieren. Die Veränderung der Metabolitgehalte der Meyerhof-Kette und des Krebszyklus nach Einwirkung wirksamer Halogenverbindungen wie Halothan und Trifluoressigsäure machen diese Annahme wahrscheinlich (Miehe). Mögliche kausale Mechanismen, die zur direkten Induktion der primär und spezifisch vermehrten Enzyme führen, sind demnach bei beiden Substanzgruppen nach den vorhandenen experimentellen Daten erkennbar. Erheblich schwieriger ist die Deutung dieser Phänomene, daß auf die initiale Induktion dieser Enzyme eine proportionierte Zunahme der Enzymgehalte aller Zellräume folgt, die zur Vergrößerung der Leberzelle führt. Es erschien denkbar, daß der Energiebedarf bei der Neusynthese umfangreicher Enzymkomplexe zwangsläufig eine Vermehrung auch der übrigen primär nicht aktivierten Zellenzyme hervorruft. Diese Möglichkeit konnte jedoch durch die Analyse der Wirkung einiger Enzyminduktoren wie Hydrocortison und Biotin sowie durch Untersuchungen über den Verlauf einer alimentären Enzyminduktion ausgeschlossen werden. Hier kam es zwar zu einem mächtigen Anstieg spezifischer Enzymgruppen, der jedoch nicht von einer Vergrößerung des Gesamtorgans und von einer Gehaltszunahme der übrigen Zellenzyme gefolgt wurde. Die nach einer pharmakabedingten Induktion einiger Enzyme auftretende proportionierte Lebervergrößerung scheint demnach über spezifische Mechanismen zu verlaufen, deren Analyse weiterer Untersuchungen bedarf.

E. Zusammenfassung

Bei chronischer Zufuhr vieler Pharmaka und Fremdstoffe des täglichen Anwendungsbereiches kommt es im Tierexperiment zu einer beträchtlichen auf echter Hypertrophie beruhenden Vergrößerung der Leber.

Auf Grund einer differenten Beeinflussung von Ultrastruktur und Enzymspektren der Leberzelle ließen sich die bisher geprüften Substanzen in zwei Gruppen mit unterschiedlicher toxikologischer Bedeutung einordnen. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, an einem größeren Material zu klären ob diese an einigen typischen Substanzen erhobenen Befunde allgemeine Gültigkeit besitzen. Dazu wurden mit Hilfe der optischen Tests nach Warburg und Bücher während der chronischen Applikation, ihrer chemischen Konfiguration nach geeigneten Verbindungen das Verhalten der Aktivitäten einiger für die einzelnen Zellräume representativer mikrosomaler, mitochondrialer und cytoplasmatischer Enzyme bestimmt.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Bei der ersten Stoffgruppe zu der die meisten Pharmaka gehören, kommt es initial zu einer bis zu 500 %igen Steigerung der mikrosomalen Metabolisierungsenzyme. Als morphologisches Äquivalent zeigt sich im elektronenmikroskopischen Bild eine Zunahme des glatten endoplasmatischen Reticulums. Die extramikrosomalen Enzyme steigen zeitlich später, etwa der Lebergewichtszunahme parallel laufend an. Nach Abschluß der Wachstumsphase finden sich in der vergrößerten Leber normale Enzymproportionen. Spezifisch erhöht bleibt nur die Aktivität der mikrosomalen Metabolisierungsenzyme. Am Beispiel mehrfach substituierter Isochinolinderivate konnte gezeigt werden, daß eine annähernde Relation zwischen dem Ausmaß der Lebervergrößerung und der Mikrosomenaktivität besteht.

2. Von der Gruppe primär mikrosomenaktivierender Substanzen ließ sich eine zweite Reihe lebervergrößernder Substanzen

abgrenzen, die die Mikrosomenaktivität nicht beeinflußt oder gering hemmt. Zu dieser Gruppe gehören überwiegend halogensubstituierte Kohlenwasserstoffe. Enzymatisches Kennzeichen dieser Gruppe ist eine sehr starke Aktivitätserhöhung der α-GP-Ox. und des ME. Die übrigen Enzyme stiegen wie bei den Verbindungen der ersten Gruppe der Lebergewichtszunahme annähernd parallel laufend an. Das Ausmaß der charakteristischen Steigerung von α-GP-Ox. und ME war bei den einzelnen Derivaten unterschiedlich. Eine Erhöhung der Glycerophosphat-Enzyme findet sich besonders ausgeprägt bei mehrfach fluorierten Fettsäuren. Die Steigerung von α-GP-Ox. durch analoge Chlorderivate war erheblich geringer. Die Aktivitätssteigerung von ME war bei chlor- und fluorsubstituierten Derivaten durchweg stärker als die von α-GP-Ox. Die Lebervergrößerung scheint hier vorwiegend mit dem Anstieg von ME korreliert zu sein. Im elektronenmikroskopischen Bild ist für die Substanzen dieser Gruppe eine Vergrößerung und Vermehrung der Mitochondrien und eine Veränderung der Mitochondrienstruktur charakteristisch.

3. Die metabolische Bildung stoffwechselaktiver Substanzen wie Mono-fluoressigsäure und Mono-chloressigsäure konnten ebenso wie die intermediäre Entstehung freier Radikale als Ursache dieser enzymatische Veränderung und der Lebervergrößerung ausgeschlossen werden. Tetrachlorkohlenstoff und Monofluoressigsäure zeigen in jeder Konzentration völlig abweichende und zum Teil entgegengesetzte Wirkungen; Lebergewichte und Enzymgehalte sinken hier bei bei dem vergleichsweise mitgeprüften Carcinogen Diäthylnitrosamin kontinuierlich ab.

4. Die ursächliche Bedeutung einer vermehrten Freisetzung von Schilddrüsenhormonen, die eine Lebervergrößerung mit analogen enzymatischen Veränderungen hervorrufen, konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Lebervergrößerungen durch Halothan konnten durch gleichzeitige Applikation von Thyreostatica nur in dem Maße gehemmt werden, wie es der Verminderung der endogenen Hormonproduktion entsprach.

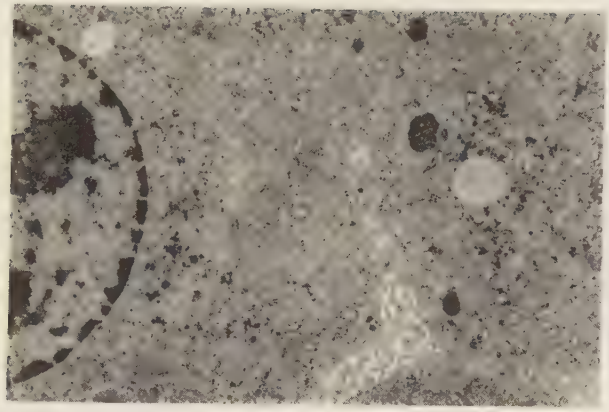
5. Die Wirkung halogensubstituierter Kohlenwasserstoffe ist demnach an das Gesamtmolekül gebunden und beruht auf einem direkten Eingriff in den Intermediärstoffwechsel der näher diskutiert wird.

6. Eine Lebervergrößerung wurde nur bei Stoffen gefunden, die zur Aktivierung der Mikrosomenenzyme, der Glycerophosphatenzyme und des ME führt. Die Induktion größerer Enzymkomplexe durch Hydrocortison, Biotin oder alimentäre Belastung wird nicht von einer Gehaltszunahme der übrigen Zellenzyme und damit von einer Vergrößerung des Gesamtorgans gefolgt. Die aus diesen Befunden denkbaren kausalen Mechanismen der Lebervergrößerung und Enzymgehaltszunahme werden besprochen.

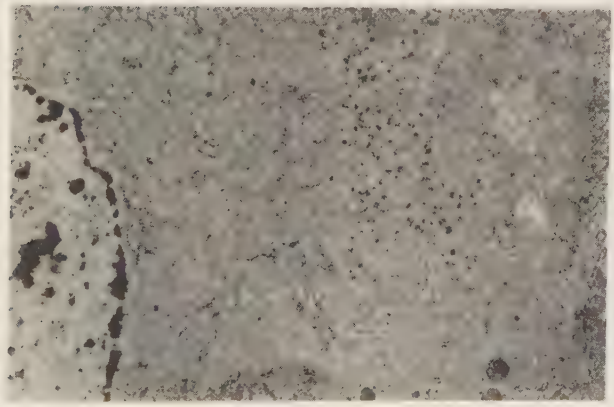
Literaturverzeichnis

1. Beisenherz, G., Boltze, H.J., Bücher, Th., Czock, R., Garbach, K.H., Mayer-Arendt, E., Pfleiderer, G. Zeitschr. f. Naturf. 8b, Heft 10, 555 (1953)
2. Bücher, Th., Klingenberg, M. Angew. Chem. 70, 552 (1958)
3. Hess, R., Stäubli, W. and Riess, W. Nature (Lond.) 856, 208 (1965)
4. Kunz, W., Habilitationsschrift Marburg 1963
5. Kunz, W., Schaude, G., Siess, M., Schmid, W. Volume VII of Proceedings of the European Society for the study of drug toxicity Meeting in Rome, Italy, 1966
6. Kunz, W., Schaude, G., Siess, M., Schmid, W. Cancer'Meeting July 1967 Wien
7. Lee, Y.P., Lardy, H.A. Fed. Amer. Soc. exp. Biol. 20, 224 (1961)
8. Miehe, H., Dissertationsschrift Marburg 1966
9. Mac Lean, persönliche Mitteilung
10. Preiss, Chr., Schaude, G., Siess, M. Naunyn-Schniedebergs Arch. Pharm. u. exp. Path. 254, 489-504 (1966)
11. Peraino, C., Lamar, C. and Pitot, H.C. The Journal of Biol. Chem. Vol. 241, No. 12, 2944-2948 (1966)
12. Räcker, O., Dissertation Marburg 1965
13. Remmer, H., Merker, H.J. Klin. Wochenschr. 41, 276-283 (1963)
14. Remmer, H. Naturwissenschaften 45, 189-190 (1958)
15. Schimassek, H., Kunz, W., Gallwitz, J.H. Naunyn-Schniedebergs Arch. exp. Path. u. Pharm. 251, 195 (1965)
16. Siess, M. Naunyn-Schniedebergs Arch. exp. Path. u, Pharm. 251, 195 (1964a)

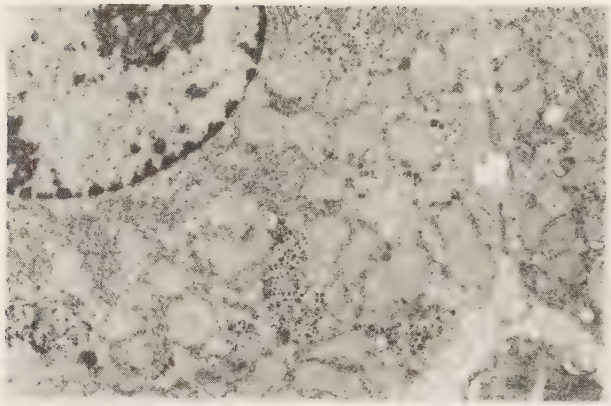
17. Scholz, J.
Fortschritte der Biol. Aerosol-Forschung
Bericht über den 4. Aerosol-Kongress 20.-22. April 1961 in Bad-Lippspringe
18. Thomson, R.P.H., Williams, R.
The Lancet 646 - 648 (1967)
19. Thorp, J.M. and Waring, W.S.
Nature (Lond.) 194, 948 (1962)
20. Westrop, S.W. and Topham, S.C.
Nature (Lond.) 210, 712-714 (1966)



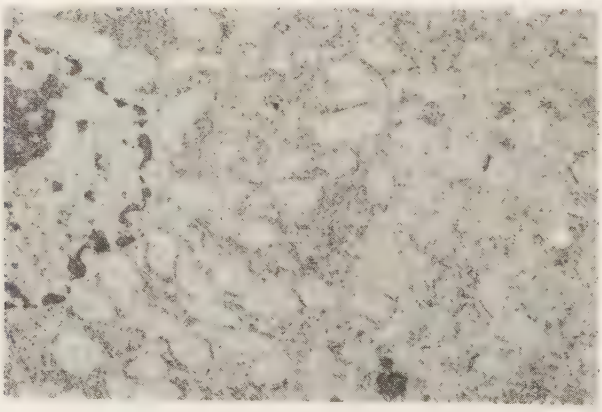
Mäuseleber nach 6 tägiger Applikation von 1oomg/kg
CN 759 Cl (Vergrößerung 1:1o ooo)



Mäuseleber nach 6 tägiger Applikation von 1oo mg/kg
Heptafluorbuttersäure (Vergrößerung 1:1o ooo)



Elektronenmikroskopische Aufnahme einer unveränderten Mäuseleber (Vergrößerung 1 : 10 000)



Mäuseleber nach 6 tägiger Applikation von 100 mg/kg Phenobarbital (Vergrößerung 1 : 10 000)

26.09.67 PHENOBARBITAL o,1% 4 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZP	0.7363	0.0965	6	0.4193	0.0478	5	2.945	o,o1	-44
ME	0.8920	0.2662	6	0.5672	0.1196	5	1.113	o,15	-37
GPI	13.4300	1.6209	6	12.2460	0.9327	5	0.633	o,3o	-9
FA	76.4183	8.0743	6	68.6700	6.4318	5	0.751	o,25	-11
GLDH	64.7450	6.4128	6	34.6520	2.6492	5	4.337	o,oo25	-47
FN	58.9850	17.9459	6	43.4560	15.1000	5	0.662	o,3o	-27
LDH	179.5000	8.4474	6	129.6200	9.3623	5	3.956	o,oo25	-28
IDH	13.7025	0.4050	4	16.7667	1.3443	3	2.183	o,o5	+22
MDH	146.7167	18.4870	6	174.7600	27.1599	5	0.854	o,25	+19
GDH	29.4167	2.4248	6	21.9200	0.8212	5	2.928	o,o1	-26
GAPDH	52.6333	16.3536	6	35.1000	14.2668	5	0.808	o,25	-44
PGK	167.1500	6.7415	6	213.4800	70.9635	5	0.650	o,3o	+27
PK	36.3517	5.5414	6	24.7680	3.8571	5	1.716	o,1o	-32
GOT	443.4167	50.6048	6	377.2800	29.5614	5	1.128	o,15	-15
IDHMI	1.0967	0.1093	6	0.9414	0.1058	5	0.981	o,2o	-14
α GPOX	2.2393	0.2401	6	1.8006	0.0903	5	1.710	o,1o	-2o
MDHMI	385.4500	152.8878	6	249.8200	63.9705	5	0.818	o,25	-36
IPNHOX	0.1008	0.0090	6	0.3494	0.0471	5	5.181	o,ooo5	+246

Tab.1

MRGK = 0.0517
MRGV = 0.0675 +3o%

26.09.67 PHENOBARBITAL 0,1% 4 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZP	0,9493	0,1253	6	0,7804	0,0697	5	1,736	o,1o	-27
ME	1,1454	0,3338	6	0,9678	0,2168	5	0,446	o,35	-16
GPT	17,5026	2,4056	6	20,8684	2,4380	5	0,983	o,2o	+19
FA	98,4481	10,3287	6	117,2135	14,9524	5	1,033	o,2o	+19
GLDH	83,4957	8,1705	6	57,7773	3,2490	5	2,925	o,o1	-31
EN	75,1527	22,6199	6	72,6535	24,3903	5	0,075	o,475	-4
LDH	232,0605	14,3619	6	215,7708	7,9926	5	0,991	o,2o	-8
IDH	18,4057	1,6490	4	30,3106	2,7227	3	3,740	o,oo25	+64
MDH	186,1716	19,1719	6	287,7143	35,3710	5	2,524	o,o25	+54
GDH	37,6940	2,6729	6	37,1608	3,0493	5	0,132	o,45	-2
GAPDH	65,5529	20,2597	6	57,8949	23,2534	5	0,248	o,45	-12
PGK	216,1848	12,5008	6	349,1146	104,5517	5	1,262	o,15	+61
PK	47,1094	7,4857	6	42,5415	7,5973	5	0,428	o,35	-1o
GOT	586,0611	92,7104	6	641,5302	73,4442	5	0,469	o,35	+9
IDHMI	1,3916	0,1144	6	1,5e4	0,1446	5	0,935	o,2o	+12
α GPDX	2,8587	0,2479	6	3,0327	0,1948	5	0,552	o,3o	+6
MDHMI	480,2844	180,7988	6	401,1e59	76,2184	5	0,395	o,4o	-17
IPNHDX	0,1305	0,0128	6	0,5e01	0,0717	5	6,174	o,ooo5	+344

Tab.2

MRGK = 0,0517
MRGV = 0,0675 +3o%

19.10.87 LK/3961 o,1% 6 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZP	0.4838	0.0493	3	0.3612	0.0121	5	2.416	o,o5	-26
ME	1.5260	0.2899	3	1.7156	0.2533	5	0.492	o,35	+12
GPI	18.8033	0.7118	3	20.9500	2.6374	5	0.786	o,25	+11
PA	92.6867	4.4393	3	87.6909	2.3827	5	0.992	o,2o	-6
GLDH	69.0433	13.7576	3	79.3040	6.1358	5	0.681	o,3o	+14
EN	85.9333	14.2241	3	88.6444	6.4458	5	0.164	o,45	+3
LDH	178.4333	16.0738	3	151.6800	1.4592	5	1.658	o,1o	-16
IDH	16.5500	0.4300	3	18.7020	1.5403	5	1.346	o,15	+12
MDH	184.8667	13.9821	3	221.2200	13.2394	5	1.688	o,1o	+18
GDH	37.6100	1.7606	3	31.6020	0.8913	5	3.045	o,o125	-16
GAPDH	93.4667	4.6477	3	255.7000	170.0648	5	0.954	o,2o	+173
PGK	245.0667	3.7239	3	252.1800	12.2097	5	0.557	o,3o	+2
PK	27.9500	1.8743	3	23.4780	8.8851	5	0.492	o,35	-17
GOT	704.0667	83.4462	3	848.1400	73.3036	5	1.297	o,15	+2o
IDHMI	1.0853	0.0839	3	1.4636	0.0486	5	3.902	o,oo5	+34
α GPOX	2.1140	0.1739	3	1.9264	0.1203	5	0.887	o,25	-9
MDHMI	193.4000	76.5857	3	256.2404	25.0245	5	0.780	o,25	+32
IPNHOX	0.1782	0.0045	3	0.3468	0.0201	5	8.568	o,ooo5	+1o3

Tab.3

MRGK = 0.0540
MRGV = 0.0628 +16%

26.10.67 C0151CL o,1% 6 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0.6236	0.0469	3	0.5870	0.0373	5	0.610	o,3o	-6
ME	1.3650	0.2893	3	2.0898	0.1204	5	2.313	o,o5	+53
GPI	12.3567	0.2667	3	4.9940	0.9341	5	7.579	o,ooo5	-6o
FA	64.2067	3.4933	3	81.8840	1.2903	5	4.747	o,oo25	+27
GLDH	91.7467	8.6755	3	55.7725	7.7778	5	3.088	o,o125	-4o
EN	85.1433	18.9122	3	101.5080	4.9087	5	0.838	o,25	+19
LDH	215.0000	20.0920	3	125.7400	2.2840	5	4.414	o,o25	-42
IDH	16.1233	0.6433	3	25.2840	1.6620	5	5.140	o,oo25	+56
MDH	156.8667	8.6167	3	169.6200	9.3285	5	1.004	o,2o	+7
GDH	24.8700	3.4589	3	28.2075	0.9873	4	0.928	o,2o	+13
GAPDH	93.4667	3.3548	3	92.1800	5.6935	5	0.195	o,45	-2
PGK	198.8667	23.9743	3	229.6000	4.4801	5	1.260	o,15	+15
PK	26.2300	2.2753	3	42.5700	2.1968	5	5.166	o,oo25	+62
GOT	107.4667	14.2241	3	122.5200	14.9532	5	0.729	o,25	+14
IDHMI	1.5987	0.1409	3	1.7672	0.0504	5	1.180	o,15	+11
α GPDA	3.1750	0.1884	3	3.2130	0.1515	5	0.157	o,45	+1
MDHMI	188.0333	39.5721	3	244.7400	22.8877	5	1.248	o,15	+3o
TPNHOX	0.2115	0.0109	3	0.3387	0.0260	5	4.509	o,oo25	+6o

Tab.4

MRGK = 0.0530
MRGV = 0.0610 +15%

24.10.67 CN823CL o,1% 6 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZK	0,7741	0,0931	3	0.6128	0.0421	5	1.579	o,1o	-21	
ME	1.1177	0.1420	3	2.3144	0.2438	5	4.248	o,oo5	+1o7	
GPI	13,9667	3,0283	3	11.7643	1.9179	5	0.614	o,3o	-16	
FA	83.2800	3.1683	3	79.7908	2.7099	5	0.837	o,25	-5	
GLDH	116.8000	9,0732	3	81.5548	6.5152	5	3.155	o,o1	-31	
EN	51.5800	13.5196	3	56.5925	6.6884	5	0.332	o,4o	+9	
LDH	1o9.2000	7.5286	3	143.8608	9.9201	5	3.641	o,o1	-24	
IDH	26,4433	1.8628	3	25.1228	1.9036	5	0.496	o,35	-5	
MDH	173.0333	22.1868	3	191.5408	23.6075	5	0.571	o,3o	+1o	
GDH	38.1767	0.9757	3	27.4008	0.7217	5	8.880	o,ooo5	-29	
GAPDH	96,7000	4.6765	3	84.8000	4.6381	5	1.807	o,1o	-13	
PGK	239.6333	8.3587	3	265.7208	16.1946	5	1.431	o,15	+1o	
PK	24,5100	2.6853	3	35.8629	2.2119	5	3.263	o,o1	+46	
GOT	1133,4333	221,3391	3	742.4408	149.2717	5	1.465	o,1o	-35	
IDHMI	1,0133	0,0842	3	1.4698	0.1161	5	3.345	o,o1	+47	
α GPDX	2,5157	0.2397	3	2.5974	0.2943	5	0.215	o,45	+3	
MDHMI	193,3667	8,0667	3	249.8208	35,7781	5	1.539	o,1o	+29	
IPNHOX	0,1971	0,0090	3	0.3628	0.0165	4	8.538	o,ooo5	+84	Tab.5

MRGK = 0.0517
MRGV = 0.0586 +13%

20.10.67 CN701CL2 o,1% 6 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZP	0.9030	0.0811	3	0.6450	0.0603	5	2.552	o,o25	-29
ME	1.3437	0.1518	3	2.2250	0.2777	5	2.785	o,o25	+65
GPI	23.3400	0.9556	3	19.3400	4.3186	5	0.904	o,2o	-18
PA	76.2967	8.2264	3	84.6140	6.5752	5	0.790	o,25	+4o
GLDH	101.9100	44.5761	3	112.0060	5.5944	5	0.225	o,45	+9
EN	15.3100	0.4677	3	11.2800	1.1402	5	3.270	o,o1	-27
LDH	172.0000	3.8691	3	148.3200	4.7835	5	3.849	o,oo5	-14
IDH	25.5800	1.1377	3	20.6700	2.4299	5	1.830	o,1o	-2o
MDH	167.6667	3.7239	3	142.5000	8.8605	5	2.618	o,o25	-15
GDH	35.4600	2.5924	3	32.5580	0.9387	5	1.053	o,2o	-9
GAPDH	83.2667	15.6759	3	248.9600	159.1594	5	1.036	o,2o	+198
PGK	228.9667	6.7254	3	225.0800	2.7714	5	0.534	o,35	-2
PK	42.1600	5.2994	3	59.5980	5.5094	5	2.281	o,o5	+41
GOT	634.2000	69.9000	3	596.5800	77.8339	5	0.360	o,4o	-6
IDHMI	0.7197	0.2008	3	1.1824	0.1178	5	1.644	o,1o	+53
α GPDx	2.2217	0.1459	3	2.6396	0.2418	5	1.482	o,1o	+18
MDHMI	335.8000	43.9932	3	326.1805	29.7698	5	0.181	o,45	-3
TPNHDx	0.1836	0.0045	3	0.2365	0.0132	5	3.800	o,oo5	+28

Tab.6

MRGK = 0.0521
MRGV = 0.0578 +1o%

30.10.67 EG6/85 o,1% 6 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	Nv	t	ALPHA	Δ%	
ZF	0.4945	0.0215	3	0.4385	0.0299	5	1.520	o,1o	-12	
ME	1.6123	0.2332	3	1.4512	0.1537	5	0.577	o,3o	-1o	
GPI	8.6000	3.7600	3	9.6660	3.2549	5	0.214	o,45	+12	
FA	92.7167	4.0433	3	91.8080	5.5361	5	0.133	o,45	-1	
GLDH	52.6567	4.6611	3	54.3200	6.6492	5	0.205	o,45	+3	
EN	131.0667	3.4372	3	110.5580	8.8685	5	2.156	o,o5	-16	
LDH	188.1333	7.7566	3	150.9200	8.5652	5	3.220	o,o1	-2o	
IDH	18.4867	2.6939	3	31.474[illegible]	3.9943	5	2.696	o,o25	+7o	
MDH	180.5667	10.3747	3	198.0600	13.4744	5	1.029	o,2o	+9	
GDH	36.5333	2.8044	3	37.3940	1.1279	5	0.285	o,4o	+2	
GAPDH	110.6667	1.4111	3	114.7600	4.1897	5	0.926	o,2o	+3	
PGK	266.6000	2.8537	3	299.2600	6.7289	5	4.468	o,oo25	+12	
PK	35.2600	3.0100	3	37.9260	2.6311	5	0.667	o,3o	+7	
GOI	102.0667	10.7333	3	67.6600	19.3600	5	1.554	o,1o	-37	
IDHMI	1.3003	0.1073	3	1.5412	0.0886	5	1.731	o,1o	+18	
α GPOX	3.1177	0.2690	3	2.9026	0.3091	5	0.525	o,35	-7	
MDHMI	143.5667	22.6667	3	136.9800	12.9957	5	0.252	o,45	-5	
IPNHOX	9.1444	0.0084	3	0.2204	0.0100	5	5.789	o,o25	+52	Tab.7

MRGK = 0.0518
MRGV = 0.0568 +92%

25.10.67 GN658CL2 o,1% 6 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0.7741	0.0745	3	0.7483	0.0437	5	0.299	o.4o	-4
ME	1.7627	0.1836	3	1.3672	0.0864	5	1.949	o,o5	-25
GPT	13.1600	0.2700	3	9.6685	1.1399	5	2.981	o,o125	-27
FA	76.3100	4.2900	3	80.1145	2.4535	5	0.770	o,25	+4
GLDH	69.8500	7.7079	3	87.9960	17.3239	5	0.957	o,2o	+25
EN									
LDH	178.9000	8.1062	3	181.8600	7.2547	5	1.007	o,2o	+6
IDH	16.9800	1.1377	3	22.5720	1.9869	5	2.442	o,o25	+32
MDH	137.5667	7.0276	3	136.7000	5.6337	5	0.096	o,475	-1
GDH	31.9633	2.6867	3	28.2040	1.6710	5	1.188	o,15	-12
GAPDH	348.8667	252.9671	3	74.7000	14.0622	5	1.082	o,2o	-79
PGK	217.1333	5.6758	3	207.6800	3.7618	5	1.388	o,15	-5
PK	18,0600	3.2464	3	24.5100	1.4708	5	1.810	o,1o	+35
GOT	730.9667	103.8003	3	770.5800	88.4099	5	0.291	o,4o	+5
IDHMI	1.0313	0.0323	3	1.0638	0.0669	5	0.437	o,35	+3
α GPOX	3.1107	0.3364	3	3.0446	0.1019	5	0.188	o,45	-3
MDHMI	158.4667	19.3498	3	156.3200	21.2677	5	0.075	o,475	-2
IPNHOX	0.1782	0.0162	3	0.2607	0.0091	5	4.874	o,oo25	+53

Tab.8

MRGK = 0.0529
MRGV = 0.0546 +2%

23.11.87 CN858CL2 0,1% 6 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	1,0162	0,0715	3	1.0084	0.0600	5	0,084	o,475	-1
ME	2,3522	0,3613	3	1,8378	0,0959	5	1,376	o,15	-22
GPI	17,3711	0,6254	3	12,9974	1,3947	5	2,861	o,o25	-26
FA	101,0244	8,5047	3	108,0260	3,7652	5	0,753	o,25	+6
GLDH	91,4469	6,4316	3	118,5143	22,7808	5	1,143	o,15	+29
EN									
LDH	225,4462	10,9378	3	245,8605	13,7688	5	1,161	o,15	+9
IDH	22,4405	1,7966	3	30,3366	2,5120	5	2,556	o,o25	+35
MDH	182,6364	17,9565	3	184,1291	7,1265	5	0,077	o,475	+1
GDH	41,9282	1,8321	3	37,9578	2,1235	5	1,413	o,15	-1o
GAPDH	440,3838	309,8074	3	101,7618	19,1897	5	1,091	o,2o	-77
PGK	287,4041	19,1977	3	280,6339	11,5216	5	0,302	o,4o	-3
PK	23,9521	4,5919	3	33,1485	2,3939	5	1,776	o,1o	+38
GOT	978,8902	187,6792	3	1041,5591	119,7473	5	0,281	o,4o	+6
IDHMI	1,3618	0,0624	3	1,4265	0,0546	5	0,780	o,25	+4
α GPOX	4,1446	0,6278	3	4,0982	0,1016	5	0,073	o,475	-2
MDHMI	207,2845	18,3020	3	211,7327	31,2709	5	0,123	o,475	+2
TPNHOX	0,2240	0,0180	3	0,3507	0,0068	5	6,590	o,ooo5	+56

Tab.9

MHGK = 0.0529
MHGV = 0.0540 +2%

30.19.67 EG67BS o,1% 6 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%	
ZE	0.6416	0.0477	3	0.6208	0.0381	5	0.340	o,4o	-4	
ME	2.0846	0.2918	3	2.0659	0.2316	5	0.055	o,4875	-2	
GPT	11.8087	4.6598	3	13.7282	4.5641	5	0.417	o,35	+24	
PA	129.2972	8.9504	3	130.0946	7.3982	5	0.844	o,25	+8	
GLDH	67.7882	4.2124	3	76.5451	8.4296	5	0.929	o,2o	+12	
EN	169.6146	6.8855	3	157.3744	13.6157	5	0.802	o,25	-8	
LDH	244.7593	22.1836	3	214.1647	12.2414	5	1.208	o,15	-13	
IDH	23.7382	2.6238	3	44.2674	4.6702	5	3.842	o,oo5	+86	
MDH	232.9137	7.6695	3	280.6933	17.4411	5	2.508	o,o25	+2o	
GDH	46.9971	1.5020	3	53.0872	1.8722	5	2.537	o,o25	+12	
GAPDH	143.4780	7.8079	3	162.8611	6.3520	5	1.926	o,1o	+13	
PGK	345.4552	17.0090	3	425.7302	18.3252	5	3.211	o,o1	+23	
PK	45.3188	1.8550	3	54.0807	4.6978	5	1.738	o,1o	+19	
GOT	132.6469	16.9499	3	94.3347	24.6205	5	1.282	o,15	-29	
IDHMI	1.6758	0.0956	3	2.1933	0.1526	5	2.875	o,o25	+3o	
α GPDA	4.8129	0.2319	3	4.1298	0.4744	5	0.221	o,45	+2	
MDHMI	188.7962	39.5233	3	195.1716	20.3606	5	0.143	o,45	+3	
TPNHOX	0.1882	0.0204	3	0.3122	0.0111	5	5.343	o,oo25	+65	Tab.1o

MRGK = 0.0518
MRGV = 0.0568 +9%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	1.1777	0.1199	3	0.9286	0.0825	5	1.712	o,1o	-22
ME	1.7432	0.1692	3	3.2302	0.4470	5	3.111	o,o125	+85
GPI	30.3523	0.9399	3	28.2382	6.3768	5	0.328	o,4o	-7
FA	99.3959	11.2519	3	122.3926	10.7452	5	1.478	o,1o	+23
GLDH	131.7137	56.9291	3	162.0408	10.1372	5	0.524	o,35	+23
EN	19.9143	0.4235	3	16.3346	1.7783	5	1.958	o,o5	-18
LDH	223.8009	4.2733	3	213.6997	4.9959	5	1.537	o,1o	-5
IDH	33.2518	0.9669	3	29.6859	3.1828	5	1.072	o,2o	-11
MDH	218.1337	3.1837	3	205.7179	13.7927	5	0.877	o,25	-6
GDH	46.0556	2.6543	3	46.9377	1.1434	5	0.305	o,4o	+1
GAPDH	108.7316	21.6097	3	358.7379	229.1407	5	1.086	o,2o	+229
PGK	298.1493	11.5291	3	324.8804	7.3443	5	1.956	o,o5	+8
PK	54.6933	6.1813	3	86.2597	9.0228	5	2.886	o,o25	+57
GOT	827.3227	100.4459	3	867.2112	123.8472	5	0.258	o,45	+4
IDHMI	0.9352	0.2614	3	1.5842	0.1538	5	2.140	o,o5	+69
αGPOX	2.8939	0.2110	3	3.7976	0.3201	5	2.357	o,o5	+31
MDHMI	438.8589	63.2298	3	470.1971	42.3842	5	0.412	o,35	+7
TPNHOX	0.2389	0.0045	3	0.3422	0.0235	5	4.322	o,oo25	+43

Tab.11

MRGK = 0.0521
MRGV = 0.0578 +1o%

24.10.67 CN825CL o,1% 6 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZK	0.9963	0.1052	3	0.8951	0.0577	5	0.844	o,15	-11
ME	1.4482	0.2926	3	3.3939	0.3801	5	4.517	o,oo25	+134
GPI	17.9196	3.6016	3	17.3391	3.0595	5	0.123	o,475	-4
FA	107.6616	5.4615	3	116.7509	4.7958	5	1.251	o,15	+8
GLDH	150.8621	12.1711	3	118.4537	7.0060	5	2.308	o,o5	-22
EN	67.1494	18.2806	3	82.4303	8.9984	5	0.750	o,25	+22
LDH	244.0782	6.0329	3	210.2108	14.0151	5	2.220	o,o5	-14
IDH	34.0834	1.8955	3	36.6509	2.5408	5	0.810	o,25	+7
MDH	224.4698	31.9592	3	280.0451	33.5985	5	1.198	o,15	+24
GDH	49.3533	2.0678	3	40.0554	1.1119	5	3.960	o,oo5	-19
GAPDH	125.0797	7.8695	3	124.2344	7.7307	5	0.077	o,475	-1
PGK	309.8487	15.4580	3	388.6638	24.3479	5	2.733	o,o25	+25
PK	31.6910	3.7024	3	52.2689	2.4663	5	4.626	o,oo25	+64
GOT	1458.7029	275.0437	3	1067.8918	285.8108	5	1.138	o,15	-17
IDHMI	1.3077	0.1274	3	2.1074	0.1281	5	4.757	o,oo25	+65
αGPDX	3.2573	0.3513	3	3.8054	0.4379	5	0.976	o,2o	+16
MDHMI	249.4090	5.9726	3	361.8051	47.1827	5	2.363	o,o5	+45
IPNHOX	0.2548	0.0144	3	0.5382	0.0441	4	6.113	o,oooS	+111

Tab.12

MRGK = 0.9517
MRGV = 0.0586 +13%

26.10.67 C0151CL o,1% 6 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.8215	0.0305	3	0.8982	0.0699	5	1.006	o,2o	+9
ME	1.6367	0.4446	3	3.1908	0.2129	5	2.747	o,o25	+73
GPI	16.3972	0.9754	3	7.5090	1.2710	5	5.548	o,oo25	-55
FA	65.3788	7.4692	3	124.8625	2.4876	5	5.016	o,oo25	+46
GLDH	121.1451	9.8611	3	84.3785	10.6931	5	2.528	o,o25	-31
EN	113.8201	26.6133	3	155.1288	9.3960	5	1.464	o,1o	+36
LDH	283.3435	18.8308	3	191.7687	4.5318	5	4.728	o,oo25	+33
IDH	21.4229	1.6643	3	38.7318	3.1348	5	4.877	o,oo25	+8o
MDH	208.6441	19.3513	3	259.7269	19.3546	5	1.866	o,1o	+24
GDH	32.6866	3.8923	3	42.7339	2.5577	4	2.157	o,o5	+3o
GAPDH	123.5149	1.3150	3	140.1296	7.0397	5	2.320	o,o5	+13
PGK	265.2964	38.7411	3	350.1446	8.5717	5	2.138	o,o5	+32
PK	54.9895	4.3056	3	65.1979	4.6413	5	4.773	o,oo25	+86
GOT	143.2652	21.8545	3	187.3819	24.1049	5	1.356	o,15	+3o
IDHMI	2.1197	0.2656	3	2.6950	0.0870	5	2.058	o,o5	+27
α GPDX	4.1959	0.2006	3	4.9071	0.2696	5	2.116	o,o5	+16
MDHMI	251.5437	60.5369	3	375.8637	40.6182	5	1.705	o,1o	+49
IPNHOX	0.2808	0.0219	3	0.5155	0.0373	5	5.428	o,oo25	+83

Tab.13

MRGK = 0.0530
MRGV = 0.0610 +15%

19.10.67 CN759CL o,1% 6 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.6566	0.0846	3	0.5674	0.0235	5	1.016	o,2o	-14
ME	2.0588	0.3828	3	2.6946	0.4053	5	1.140	o,15	+3o
GPI	25.3628	1.0429	3	32.6569	3.6209	5	1.936	o,1o	+28
FA	125.3989	9.3771	3	137.4662	2.5336	5	1.242	o,15	+9
GLDH	93.1353	18.0685	3	124.5322	10.0981	5	1.517	o,1o	+33
EN	115.9448	18.7920	3	139.6669	14.2445	5	1.006	o,2o	+2o
LDH	239.4186	14.1084	3	237.9926	3.0015	5	0.099	o,475	-1
IDH	22.3274	0.7533	3	29.3577	2.4698	5	2.723	o,o25	+31
MDH	250.7987	27.5136	3	347.5221	22.8531	5	2.704	o,o25	+38
GDH	50.9319	4.1781	3	49.5369	0.9822	5	0.325	o,4o	-3
GAPDH	126.5819	10.5593	3	399.9548	265.6176	5	1.328	o,2o	+216
PGK	331.1619	16.3157	3	395.6822	19.7748	5	2.517	o,o25	+19
PK	37.8862	3.7579	3	36.8237	13.9723	5	0.073	o,475	-3
GOT	947.1714	101.0066	3	1329.4675	111.3882	5	2.542	o,o25	+4o
IDHMI	1.4668	0.1294	3	2.2986	0.0926	5	5.228	bo,oo25	+56
α GPOX	2.8407	0.1682	3	3.0201	0.1811	5	0.726	o,25	+6
MDHMI	258.2082	98.7372	3	403.6755	42.6684	5	1,352	o,15	+56
IPNHOX	0.2299	0.0117	3	0.5429	0.0270	5	10.621	o,ooo5	+136

Tab.14

MRGK = 0.0540
MRGV = 0.0628 +16%

16.07.65 HALOTHAN 1% 1h/die 8 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0.5482	0.0223	6	0.4636	0.0182	8	2.961	o,o4	-16
ME	1.5275	0.1599	6	4.4444	0.2194	8	10.745	o,ooo5	+191
GPT									
PA									
GLDH									
EN									
LDH	159.3167	7.9103	6	135.4125	4.6675	8	2.603	o,o125	-16
IDH	13.8100	0.4115	6	12.6550	0.3544	8	2.127	o,o5	-9
MDH	188.6333	8.9504	6	156.3750	5.8409	8	3.018	o,ooo5	-18
GDH	18.0667	2.2694	6	17.8675	1.3572	8	0.075	o,4975	-2
GAPDH	44.6167	4.6749	6	36.9750	3.6048	8	1.294	o,45	-18
PGK	100.1000	1.9625	6	91.4125	3.8933	8	1.993	o,o5	-9
PK	8.0050	0.8672	6	4.6325	0.1605	8	3.824	o,ooo25	-43
GOT									
IDHMI	0.7358	0.0516	6	0.6406	0.0406	8	1.450	o,1o	-13
GPOX	1.3310	0.1012	6	1.8032	0.1325	8	2.832	o,o1	+35
MDHMI	274.5167	13.8261	6	191.7500	26.3369	8	2.782	o,o1	-31
TPNHOX	0.0324	0.0044	6	0.0255	0.0067	8	0.855	o,2o	-22

Tab. 15

MRGK = 0.0521
MRGV = 0.0729 +39%

16.07.66 HALOTHAN 1% 1h/die 8 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0,7138	0,0320	6	0.8455	0.0385	8	2.632	o,o125	+18
ME	1,9887	0,2126	6	8,1096	0.4465	8	12.377	o,ooo5	+3o7
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	207.9670	13.1035	6	246.2981	7.2027	8	2.563	o,o125	+18
IDH	17.9678	0.5513	6	23.1249	0.9427	8	4.721	o,ooo5	+28
MDH	245.7013	12.6860	6	284.0592	7.5114	8	2.682	o,o125	+15
GDH	23.5783	3.1280	6	32.4435	2.2987	8	2.284	o,o25	+37
GAPDH	57.7810	5.0592	6	68.1197	7.7474	8	1,078	o,2o	+17
PGK	130.2398	2.5948	6	165.9219	4.9438	8	6.391	o,ooo5	+27
PK	10,4218	1.1421	6	8.4446	0.3308	8	1.663	o,1o	-19
GOT									
IDHMI	0,9622	0,0801	6	1.1636	0.0669	8	1.929	o,o5	+2o
GPOx	1.7245	0.1107	6	3.2705	0.2151	8	6.390	o,ooo5	+89
MDHMI	358,7414	23,0981	6	345.1643	42.9273	8	0.279	o,4o	-4
TPNHOX	0,0422	0,0059	6	0.0462	0.0118	8	0.382	o,4o	+9

Tab.16

MRGK = 0.0521
MRGV = 0.0729 +39%

30.06.66 PENTHRANE o,6% 1h/die 14 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	4.7981	0.1963	4	0.4909	0.0838	9	1.441	o,1o	-39
TE	3.0387	0.0670	4	3.5244	0.2212	9	2.102	o,o5	+15
GPT									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	189.7250	11.8039	4	115.6889	5.6093	9	5.665	o,ooo5	-4o
IDH	18.2200	0.9976	4	13.6122	0.8596	9	3.499	o,oo25	-16
MDH	257.9500	16.2846	4	145.8222	6.5115	9	6.393	o,ooo5	-44
GDH	21.5625	1.9996	4	16.1233	0.6995	9	2.568	o,o25	-26
GAPDH	62.3500	1.6454	4	43.2333	1.3060	9	9.100	o,ooo5	-31
PGK	121.0500	9.0425	4	91.7778	3.3797	9	3.032	o,o1	-25
PK	10.3525	0.8741	4	5.0844	0.4770	9	5.290	o,ooo5	-51
GOT									
IDHMI	1.4022	0.0751	4	0.9313	0.0626	9	4.817	o,ooo5	-44
GPOX	2.2037	0.0935	4	2.2683	0.0772	9	0.533	o,35	+2
MDHMI	363.2750	25.1063	4	218.7889	10.5017	9	5.309	o,ooo5	-4o
TPNHOX	0.0301	0.0043	4	0.0223	0.0035	9	1.400	o,1o	-26

Tab.17

MRGK = 0.0584
MRGV = 0.0714 +22%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	1.1787	0.3155	4	0.8536	0.1203	9	0.963	o,2o	-28
ME	4.4415	0.2434	4	6.2067	0.4439	9	3.605	o,oo25	+41
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	276.2512	16.3761	4	203.8438	5.4258	9	4.197	o,oo25	-27
IDH	26.4828	1.1934	4	24.1999	1.5413	9	1.171	o,15	-9
MDH	375.7266	23.0994	4	257.2562	6.5227	9	4.936	o,ooo5	-32
GDH	31.2508	2.2479	4	28.5944	1.2204	9	1.039	o,15	-19
GAPDH	90.7159	1.2928	4	77.4817	4.7140	9	2.787	o,o125	-15
PGK	176.1382	11.8657	4	162.9823	6.4539	9	0.974	o,2o	-8
PK	15.0879	1.3665	4	9.1049	0.9598	9	3.583	o,oo25	-4o
GOT									
IDHMI	2.0470	0.1418	4	1.6406	0.0863	9	2.447	o,o25	-2o
GPOX	3.2118	0.1522	4	4.0442	0.2070	9	3.240	o,oo5	+25
MDHMI	527.5122	27.2663	4	366.7985	15.4417	9	4.491	o,ooo5	-27
IPNHOX	0.0438	0.0060	4	0.0392	0.0056	9	0.561	o,3o	-11

Tab. 18

MRGK = 0.0584
MRGV = 0.0714 +22%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0.9138	0.0880	3	0.5605	0.0167	6	3.722	o,oo5	-37
ME	0.5800	0.0320	3	1.6979	0.1839	6	7.057	o,ooo5	+227
GPI	55.3400	1.8786	3	43.6550	1.8309	6	4.454	o,oo5	-22
FA	57.7767	3.4934	3	98.4450	5.8789	6	5.947	o,ooo5	+7o
GLDH	71.7300	11.6251	3	72.1350	3.4619	6	0.033	o,4875	+o,5
EN	71.7300	12.3914	3	102.1917	8.6055	6	2.019	o,o5	+42
LDH	170.9000	12.2295	3	166.0667	9.5222	6	0.312	o,4o	-3
IDH	11.6067	0.3724	3	20.0983	2.0696	6	4.038	o,oo25	+73
MDH	182.7000	26.1559	3	177.9000	9.1424	6	0.173	o,45	-3
GDH	21.2200	1.4230	3	32.2350	1.9300	6	4.594	o,oo25	+51
GAPDH	110.1333	6.3431	3	134.0667	7.2472	6	2.485	o,o25	+21
PGK	172.0000	8.6000	3	168.2000	6.3696	6	0.355	o,4o	-3
PK	18.4900	2.1500	3	18.7050	1.0921	6	0.089	o,475	+1
GOT	91.3000	7.0868	3	116.8333	8.2529	6	2.347	o,o25	+27
IDHMI	0.7413	0.0643	3	0.9993	0.0611	6	2.907	o,o125	+34
αGPOX	3.5857	0.3148	3	3.4863	0.2233	6	0.257	o,45	-3
MDHMI	174.6000	2.7000	3	185.3500	10.6084	6	0.982	o,2o	+6
IPNHOX	0.0761	0.0089	3	0.1792	0.0189	6	4.928	o,oo25	+135

Tab.19

MRGK = 0.0487
MRGV = 0.0567 +16%

05.12.67 TRICHLORTRIFLUORATHAN 5 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZP	1.1131	0.1154	3	0.8225	0.0261	6	2.455	o,o25	-27
ME	0.7045	0.0294	3	2.7101	0.3049	6	6.547	o,ooo5	+284
GPT	67.2624	1.3143	3	61.9534	2.9997	6	1.636	o,1o	-8
FA	70.2049	3.6429	3	138.7975	5.7268	6	10.106	o,ooo5	+97
GLDH	86.8309	12.9372	3	101.9673	4.1049	6	1.115	o,2o	+17
EN	87.3042	14.4810	3	143.7659	9.7816	6	3.248	o,o1	+65
LDH	208.3940	18.2353	3	234.2515	9.8978	6	1.246	o,15	+12
IDH	14.1123	0.3555	3	28.4729	3.0116	6	4.735	o,oo25	+1o1
MDH	221.2924	28.5232	3	251.9123	13.0090	6	0.977	o,2o	+13
GDH	25.7755	1.4636	3	45.7272	2.9971	6	5.982	o,ooo5	+77
GAPDH	133.8499	6.5461	3	189.1425	6.8848	6	5.821	o,ooo5	+41
PGK	208.9585	7.6265	3	237.9505	7.2467	6	2.751	o,o25	+13
PK	22.4191	2.3269	3	26.5561	1.7765	6	1.413	o,15	+18
GOT	118.8296	6.9881	3	165.3426	11.3433	6	4.092	o,oo25	+49
IDHMI	0.9019	0.0766	3	1.4154	0.0880	6	4.407	o,oo25	+56
α GPOX	4.3632	0.3910	3	4.9565	0.3072	6	1.153	o,15	+13
MDHMI	212.3332	1.1697	3	262.5568	15.6679	6	3.197	o,o1	+23
IPNHOX	0.0926	0.0107	3	0.2564	0.0311	6	4.989	o,oo25	+1o6

Tab.2o

MRGK = 0.0487
MRGV = 0.0567 +16%

21.10.67 TRIJODTHYRONIN 1 mg/kg i.p. 7 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0,9353	0,0645	2	1.1547	0.1059	5	1.769	o,1o	+23
ME	1,5480	0,0970	2	3,2116	0,3567	5	4.501	o,oo5	+1o7
GPT	17.7300	2.4200	2	9.8309	1.1225	5	2.961	o,o25	-45
FA	85.0250	2.0150	2	65.9249	1.9149	5	6.871	o,ooo5	-23
GLDH	193.3500	6.4500	2	119.2349	16.2674	5	4.235	o,oo5	-39
EN	14,9050	0,4050	2	13.2169	1.6632	5	0.987	o,2o	-12
LDH	151.5500	6.4500	2	119.8809	6.4882	5	3.462	o,o1	-21
IDH	19,9950	3,2250	2	22,7029	1,7468	5	0.738	o,25	+13
MDH	174.1500	3.2500	2	127.6609	6.1606	5	6.674	o,oo25	-27
GDH	26,1900	0,4000	2	28.2049	1.2225	5	1.566	o,1o	+7
GAPDH	67,6500	6,4500	2	91.8409	3.0595	5	3.389	o,o1	+35
PGK	198,3000	14,5000	2	271.4209	10,7376	5	4.353	o,oo5	+36
PK	37,4100	2,5800	2	33,5529	1.4787	5	1,297	o,15	-11
GOT	235,2500	57,9500	2	415.9609	41.2393	5	2.541	o,o5	+76
IDHMI	1,4345	0,1775	2	1,7348	0,1488	5	1.299	o,15	+2o
αGPOX	3,1610	0,3870	2	7.1762	0.3316	5	7.879	o,ooo5	+127
MDHMI	284,6000	53,3000	2	264,3409	53,9233	5	0.788	o,25	+29
TPNHOX	0,2755	0,0067	2	0.2338	0.0091	5	3,687	o,o1	-16

Tab.21

MRGK = 0.0513
MRGV = 0.0649 +26%

21.10.67 TRIJODTHYRONIN 1 mg/kg i.p. 7 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	1,1953	0,0045	2	1.8833	0.2192	5	3.138	o,o25	+57	
ME	1,9954	0,2542	2	5.1651	0.5256	5	5.429	o,oo25	+158	
GPT	22,9636	4,5916	2	16.1022	2.2847	5	1.338	o,15	-3o	
FA	108,9821	4,5341	2	106.7166	4.7414	5	0.345	o,4o	-3	
GLDH	248,7532	24,4732	2	190.3884	21.6804	5	1.785	o,1o	-24	
EN	19,1004	0,7284	2	21.0090	1.6625	5	1,052	o,2o	+9	
LDH	194,0121	4,4121	2	195.3967	15.6627	5	0,085	o,475	o	
IDH	25,3985	2,4655	2	36.6353	2.8486	5	2,983	o,o25	+44	
MDH	223,8372	18,7572	2	205.4864	4.2445	5	0.954	o,2o	-9	
GDH	33,6549	2,7069	2	45.8003	3.0737	5	2,965	o,o25	+36	
GAPDH	87,3859	13,9459	2	148,2373	4.0337	5	4,192	o,oo5	+69	
PGK	255,7820	35,2220	2	439,2544	22,0807	5	4,413	o,oo5	+71	
PK	47,8090	0,1790	2	54,6282	4,0863	5	1,667	o,1o	+14	
GOT	297,1489	54,6911	2	674,7265	77.4908	5	3,981	o,o1	+127	
IDHMI	1,8267	0,1077	2	2,7885	0,1977	5	4,273	o,oo5	+52	
α GPOX	4,0255	0,2321	2	11,6884	0,9029	5	8,219	o,ooo5	+19o	
MDHMI	258,1914	51,2886	2	417,2397	68,9091	5	1,852	o,1o	+61	
TPNHOX	0,3542	0,0317	2	0,3780	0,0173	5	0,658	o,3o	+6	Tab.22

MRGK = 0,0513
MRGV = 0,0649 +26%

12.12.67 RATTEN HALOTHAN 1% 1h/die 9 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZP	0,4730	0,0598	3	0,6504	0,1146	6	1,372	0,15	+37	
ME	0,9883	0,0752	3	2,3915	0,2263	6	5,885	0,0005	+141	
GPI	36,5367	4,7075	3	26,4600	2,9748	6	1,810	0,10	-28	
FA	60,7233	1,4275	3	70,7883	2,5090	6	3,487	0,01	+16	
GLDH	59,9100	7,1542	3	42,5783	2,3856	6	2,298	0,05	-29	
EN	69,0433	2,1980	3	78,4458	4,1916	6	1,986	0,05	+13	
LDH	174,1000	7,4478	3	163,9167	7,5713	6	0,959	0,20	-6	
IDH	15,0467	0,5676	3	16,8767	0,9767	6	1,620	0,10	+22	
MDH	233,2667	8,7860	3	170,9167	11,8402	6	4,229	0,0025	-27	
GDH	23,9067	1,4199	3	29,5517	2,0478	6	2,265	0,05	+23	
GAPDH	101,5667	4,8333	3	106,9333	3,5698	6	0,893	0,25	+5	
PGK	175,2000	11,3767	3	155,3333	6,8469	6	1,496	0,10	-12	
PK	17,6300	1,5504	3	14,1900	0,8812	6	1,929	0,05	-21	
GOT	88,6000	9,2953	3	68,4833	9,2392	6	1,535	0,10	-23	
IDHMI	0,5477	0,0492	3	0,6228	0,0380	6	1,209	0,15	+13	
GPOX	1,7750	0,2746	3	2,4537	0,1505	6	2,167	0,05	+38	
MDHMI	228,3333	22,0129	3	225,6333	10,1904	6	0,111	0,475	-2	
TPNHOX	0,0851	0,0045	3	0,1008	0,0083	6	1,661	0,10	+18	Tab.23

MRGK = 0,0516
MRGV = 0,0745 +44%

12.12.67 PAVISTAN HALOTHAN 1% 1h/die 9 Tage WEITE • 25•RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0,6143	0,0921	3	1,2137	0,2150	6	2,563	o,o25	+97
ME	1,2710	0,0784	3	4,4533	0,4374	6	7,161	o,ooo5	+25o
GPI	47,5225	7,8304	3	49,2188	5,5791	6	0,176	o,45	+3
FA	78,3876	4,0433	3	131,9612	5,8834	6	7,505	o,ooo5	+68
GLDH	77,2960	9,5209	3	79,6196	5,5393	6	0,211	o,45	+3
EN	89,0062	3,5800	3	145,6712	6,7354	6	7,429	o,ooo5	+63
LDH	224,8900	14,7180	3	304,6071	11,9771	6	4,201	o,oo25	+35
IDH	19,4235	1,1121	3	31,4781	2,0976	6	5,077	o,oo25	+62
MDH	300,1086	2,9480	3	318,9682	24,7740	6	0,756	o,25	+6
GDH	30,9724	2,9802	3	54,9419	3,7060	6	5,040	o,oo25	+77
GAPDH	130,6102	3,0222	3	199,2995	8,4129	6	7,684	o,ooo5	+52
PGK	224,9760	6,7843	3	289,1811	13,5465	6	4,238	o,oo25	+28
PK	22,8857	2,8586	3	26,3826	1,5790	6	1,071	o,2o	+15
GOT	113,7976	10,4810	3	126,6196	16,2805	6	0,662	o,3o	+11
IDHMI	0,7107	0,0867	3	1,1646	0,0886	6	3,662	o,oo5	+63
GPOX	2,2754	0,3243	3	4,5765	0,3114	6	5,118	o,oo25	+1o1
MDHMI	296,4657	38,1246	3	421,5951	26,1670	6	2,706	o,o25	+42
TPNHOX	0,1094	0,0031	3	0,1867	0,0129	6	5,810	o,ooo5	+7o

Tab.24

MRGK = 0.0516
MRGV = 0.0745 +44%

11.12.87 PAVISTAN 1o mg/kg i.p. 11Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0,5590	0,0285	3	0,9610	0,1327	5	2,962	o,o25	+71
ME	0,9350	0,2422	3	0,5994	0,0361	5	1,371	o,1o	-36
GPT	25,7867	1,6133	3	31,1060	2,2442	5	1,925	o,1o	+2o
FA	63,9400	2,8074	3	65,8700	4,9836	5	0,337	o,4o	+3
GLDH	54,8033	5,8114	3	69,7980	5,2515	5	1,914	o,1o	+27
EN	62,8667	5,6608	3	65,2820	7,1544	5	0,265	o,4o	+3
LDH	172,0000	13,7384	3	228,3000	26,8624	5	1,866	o,1o	+32
IDH	14,1900	1,2900	3	17,5440	0,8008	5	2,209	o,o5	+23
MDH	161,2000	5,6003	3	179,3000	4,1563	5	2,595	o,o25	+11
GDH	24,4433	1,4967	3	24,9820	1,3488	5	0,267	o,4o	+2
GAPDH	118,7000	3,8691	3	69,2800	2,4430	5	9,052	o,ooo5	-38
PGK	185,9667	10,5934	3	210,2800	4,7208	5	2,096	o,o5	+13
PK	25,8000	1,9705	3	20,3820	1,8425	5	2,008	o,o5	-22
GOT	118,1667	9,7026	3	140,1800	10,9963	5	1,501	o,1o	+18
IDHMI	0,9240	0,0285	3	0,8766	0,0525	5	0,793	o,25	-6
GPOX	3,1873	0,2503	3	2,7870	0,1414	5	1,393	o,15	-13
MDHMI	172,4667	14,7226	3	167,6000	17,9181	5	0,210	o,45	-3
IPNHOX	0,1433	0,0224	3	0,1673	0,0135	5	0,918	o,2o	+16

Tab.25

MRGK = 0,0555
MRGV = 0,0517 -7%

11.12.67 FAVISTAN 1o mg/kg i.p. 11 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	0.7792	0.1093	3	1.2496	0.1927	5	2.123	o,o5	+6o	
ME	1.2425	0.2801	3	0.7761	0.0534	5	1.636	o,1o	-38	
GPI	36.2079	5.7395	3	40.2618	3.2424	5	0.615	o,3o	+11	
FA	89.2743	12.1149	3	85.2961	6.6577	5	0.294	o,4o	-5	
GLDH	75.0520	8.2011	3	90.2933	7.2392	5	1.393	o,15	+2o	
EN	85.6411	3.6771	3	84.3959	9.3552	5	0.124	o,475	-2	
LDH	238.4551	33.3851	3	296.1181	37.6274	5	1.146	o,1o	+24	
IDH	19.7585	2.9312	3	22.6458	0.8776	5	0.943	o,2o	+14	
MDH	221.9382	16.5364	3	232.0603	8.8289	5	0.548	o,35	+4	
GDH	33.5026	2.0888	3	32.1711	1.1764	5	0.555	o,35	-4	
GAPDH	154.4670	20.4036	3	89.6615	4.2027	5	3.111	o,o125	-42	
PGK	260.6326	40.6477	3	271.8387	7.8093	5	0.269	o,55	+4	
PK	35.2847	2.2671	3	26.3164	2.2900	5	2.783	o,o25	-26	
GOT	165.1224	25.1201	3	180.9040	13.3832	5	0.554	o,35	+9	
IDHMI	1.2773	0.1209	3	1.1309	0.0587	5	1.089	o,2o	-12	
GPOX	4.3973	0.5226	3	3.6107	0.2284	5	1.379	o,15	-18	
MDHMI	234.8852	6.6825	3	215.3930	19.9319	5	0.927	o,2o	-9	
IPNHOX	0.1925	0.0096	3	0.2161	0.0174	5	1.194	o,25	+12	Tab.26

MRGK = 0.0555
MRGV = 0.0517 -7%

08.12.67 [illegible] 1% 1h/die 5 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	I	ALPHA	Δ%
ZF	0.5913	0.0880	3	0.4999	0.0730	6	0.800	o,25	-16
ME	0.5587	0.0639	3	2.1658	0.2169	6	6.910	o,0005	+287
GPI	33.0400	2.9052	3	26.8633	4.7989	6	1.101	o,2o	-19
FA	70.3833	2.3878	3	90.2617	6.6000	6	2.632	o,025	+28
GLDH	52.1200	3.4927	3	20.9500	1.2486	6	8.404	o,0005	-6o
EN	71.1900	8.1967	3	95.7683	7.7586	6	2.178	o,05	+34
LDH	175.2000	8.4184	3	161.8167	6.6834	6	1.245	o,15	-8
IDH	16.3400	1.8743	3	19.0267	2.6938	6	0.819	o,25	+16
MDH	277.3667	4.9208	3	221.9667	8.5859	6	5.598	o,0005	-2o
GDH	29.0133	2.4615	3	31.8333	1.5960	6	0.961	o,2o	+9
GAPDH	120.1333	17.3868	3	116.8500	9.3574	6	0.166	o,45	-3
PGK	185.9667	7.0270	3	158.5333	8.5199	6	2.484	o,025	-15
PK	12.0400	0.8600	3	9.0300	0.3331	6	3.264	o,o1	-25
GOT	88.6333	4.6477	3	68.4667	3.4566	6	3.482	o,o1	-23
IDHMI	0.6230	0.0110	3	0.6445	0.0721	6	0.295	o,4o	+3
GPOX	2.4810	0.3292	3	2.7843	0.2107	6	0.776	o,25	+12
MDHMI	150.4000	5.4000	3	146.5667	8.4845	6	0.381	o,4o	-3
IPNHOX	0.0895	0.0195	3	0.2060	0.0124	6	5.043	o,0025	+13o

Tab.27

MRGK = 0.0466
MRGV = 0.0693 +48%

08.12.67 ENDOJODIN HALOTHAN1% 1h/die 5 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.6894	0.1049	3	0.8647	0.1234	6	1.083	o,2o	+25
ME	4.6501	0.0958	3	3.7782	0.4414	6	6.926	o,ooo5	+481
GPT	38.5282	3.7433	3	46.5973	8.2437	6	0.892	o,25	+2o
FA	81.8864	2.1561	3	157.3429	14.6413	6	5.099	o,oo25	+92
GLDH	68.7702	4.8077	3	36.2627	2.1029	6	4.670	o,oo25	-41
EN	82.8221	9.2526	3	165.8512	13.3135	6	5.121	o,oo25	+1oo
LDH	203.9572	9.9887	3	280.8115	14.3963	6	4.386	o,oo25	+37
IDH	19.0318	2.2089	3	33.1774	4.9425	6	2.613	o,o25	+74
MDH	322.9442	8.0431	3	384.2456	14.5743	6	3.683	o,oo5	+18
GDH	33.8045	3.0322	3	55.2643	3.3839	6	4.727	o,oo25	+63
GAPDH	139.7167	19.6187	3	201.4999	14.5444	6	2.530	o,o25	+44
PGK	216.3722	6.8944	3	275.6642	18.9631	6	2.939	o,o125	+27
PK	13.9900	0.8289	3	15.6558	0.6933	6	1.541	o,1o	+11
GOT	103.0567	4.2681	3	118.8137	7.0452	6	1.913	o,o5	+15
IDHMI	0.7251	0.0118	3	1.1231	0.1369	6	2.896	o,o125	+54
GPOX	2.6857	0.3709	3	4.8408	0.4155	6	3.510	o,oo5	+67
MDHMI	175.0142	5.5512	3	254.2799	16.6734	6	4.511	o,oo25	+45
TPNHOX	0.1043	0.0226	3	0.3579	0.0249	6	7.538	o,ooo5	+243

Tab.28

MRGK = 0.0466
MRGV = 0.0693 +48%

6/.12.67 ENDOJODIN 1oo mg/kg i.p. 7 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0.7526	0.0469	3	0.9223	0.1221	5	1.298	o,15	+22
ME	1.2357	0.2536	3	2.0444	0.4491	5	1.568	o,1o	+65
GPT	43.52MM	1.6100	3	50.1289	3.1260	5	1.879	o,1o	+15
FA	82.4733	9.7753	3	84.7749	6.4564	5	0.196	o,45	+2
GLDH	73.8833	5.8555	3	61.0921	3.6977	5	1.847	o,1o	-18
EN	99.7867	10.3558	3	110.0440	8.8077	5	1.417	o,15	+21
LDH	230.0667	26.0954	3	182.5200	14.1156	5	1.603	o,1o	-21
IDH	13.3267	1.0767	3	19.4749	2.3292	5	2.396	o,o5	+46
MDH	230.0333	9.1799	3	244.4409	10.0269	5	1.960	o,2o	+6
GDH	25.7867	1.2307	3	27.8869	1.2404	5	1.201	o,15	+8
GAPDH	113.3667	8.3461	3	122.5200	8.9669	5	0.747	o,25	+8
PGK	195.6333	18.8408	3	177.3000	2.7375	5	0.963	o,2o	-1o
PK	18.0600	1.2900	3	23.4780	3.2224	5	1.561	o,1o	+29
GOT	102.0333	16.3358	3	117.6600	1.9841	5	0.950	o,2o	+19
IDHMI	0.7627	0.0939	3	0.8448	0.0855	5	0.647	o,3o	+1o
GPOX	4.0237	0.2860	3	3.8252	0.2320	5	0.539	o,35	-5
MDHMI	188.0333	7.1184	3	240.1600	31.1529	5	1.631	o,1o	+27
IPNHOX	0.1030	0.0441	3	0.1317	0.0256	5	0.562	o,3o	+27

Tab.29

MRGK = 0.0505
MRGV = 0.0536 +6%

07.12.67 ENDOJODIN 100 mg/kg i.p. 7 TAge WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZK	0.9476	0.0492	3	1.2464	0.1902	5	1.521	o,1o	+31
ME	1,5604	0,3211	3	2,7864	0.6394	5	1,714	o,1o	+78
GPI	55.0178	3.6269	3	66.6933	2.6934	5	2.584	o,o25	+21
FA	104.9292	16.4020	3	113.5017	9.0853	5	0.457	o,35	+8
GLDH	92,6833	3.3989	3	81.6779	5.1474	5	1.784	o,1o	-12
EN	114,8563	14.8123	3	147.9571	13.7165	5	1.640	o,1o	+28
LDH	290.8147	34.9521	3	243.0932	16.1188	5	1.240	o,15	-17
IDH	16,7409	0.8673	3	26.5434	3.9989	5	2.396	o,o5	+58
MDH	290,2890	14.5419	3	329.2776	24.7107	5	1.360	o,15	+13
GDH	32,6657	2,7078	3	37.5226	2.7351	5	1.262	o,15	+14
GAPDH	143,9280	15,7040	3	165.1017	15.8677	5	0.949	o,2o	+14
PGK	248,7380	32.3358	3	238.2917	13.2973	5	0.299	o,4o	-5
PK	22,9598	2,7283	3	31.8669	5.0031	5	1.563	o,1o	+38
GOT	126,9910	15.0119	3	157.3924	4.5920	5	1.937	o,1o	+23
IDHMI	0,9717	0.1682	3	1.1511	0.1601	5	0.792	o,25	+18
GPOX	5,0724	0.3535	3	5.1348	0.4070	5	0.116	o,475	+1
MDHMI	237,1340	10.0867	3	326.1775	51.8281	5	1.686	o,1o	+37
TPNHOX	0.1255	0.0495	3	0.1772	0.0360	5	0.846	o,25	+41

Tab.3o

MRGK = 0.0505
MRGV = 0.0536 +6%

25.09.67 MONOCHLORESSIGSÄURE 0,1% 1 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	I	ALPHA	Δ%
ZF	0.9891	0.1505	3	0.7663	0.0895	5	1.272	o,15	-23
ME	0.6557	0.2528	3	0.9672	0.1326	5	1.091	o,2o	+47
GPI	11.8267	0.7194	3	9.0240	1.0325	5	2.227	o,o5	-24
FA	67.8233	15.5411	3	83.1788	3.8102	5	0.290	o,4o	-6
GLDH	80.8667	16.2683	3	106.9849	3.5912	5	1.568	o,1o	+32
EN	34.3867	6.1767	3	44.0400	6.9438	5	1.039	o,2o	+28
LDH	176.3000	10.2627	3	198.0000	7.9417	5	1.672	o,1o	+12
IDH	16.3367	0.2167	3	18.8320	0.2416	5	7.689	o,ooo5	+15
MDH	215.0000	5.9719	3	268.9400	8.4401	5	5.217	o,oo25	+25
GDH	30.0867	1.6336	3	31.1160	0.9717	5	0.542	o,35	+3
GAPDH	55.8333	21.4496	3	40.6800	6.5913	5	0.675	o,3o	-28
PGK	511.6000	14.2205	3	492.1600	26.4523	5	0.647	o,3o	-4
PK	26.6500	4.4802	3	26.5740	5.0393	5	0.011	o,4975	-1
GOT	440.7333	83.9751	3	286.3400	22.4396	5	1.776	o,1o	-36
IDHMI	1.0963	0.1524	3	1.2058	0.0516	5	0.680	o,3o	+9
α GPOX	2.0280	0.1686	3	2.5412	0.1841	5	2.056	o,o5	+25
MDHMI	161.1333	12.3075	3	164.3800	12.6381	5	0.184	o,45	+1
TPNHOX	0.1388	0.0179	3	0.1530	0.0069	5	0.739	o,25	+1o

Tab.31

MRGK = 0.0522
MRGV = 0.0469 -11%

25.09.67 MONOCHLORESSIGSAURE 0,1% 4 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	1.3115	0.2787	3	0.8915	0.0944	5	1.427	o,15	-32
ME	0.8918	0.3950	3	1.1431	0.1768	5	0.581	o,3o	+28
GPT	15.4081	1.1984	3	10.6522	1.3354	5	2.651	o,o25	-31
FA	116.8646	27.7551	3	97.8367	6.3401	5	0.668	o,3o	-17
GLDH	103.1682	16.8979	3	125.5906	6.1838	5	1.246	o,15	+21
EN	45.7313	10.9843	3	52.2176	9.0811	5	0.455	o,35	+14
LDH	230.8824	24.7618	3	231.2522	4.6931	5	0.015	o,495	+1
IDH	21.2994	1.1990	3	22.0741	0.6084	5	0.576	o,3o	+3
MDH	279.5955	9.7901	3	315.9553	16.6664	5	1.881	o,1o	+13
GDH	38.9999	0.4996	3	36.4603	1.3530	5	1.761	o,1o	-7
GAPDH	71.1329	24.4125	3	48.0159	8.2298	5	0.897	o,25	-33
PGK	665.2813	22.9533	3	575.3655	26.0781	5	2.588	o,o25	-14
PK	35.2487	7.7599	3	31.2993	6.2619	5	0.396	o,4o	-12
GOT	579.6739	119.8047	3	334.1541	20.8115	5	2.819	o,o5	-43
IDHMI	1.4409	0.2575	3	1.4381	0.0331	5	0.126	o,475	-3
α GPOX	2.6408	0.2376	3	2.9926	0.2737	5	0.971	o,2o	+13
MDHMI	211.7619	28.2406	3	191.6128	11.2314	5	0.663	o,3o	-1o
IPNHOX	0.1836	0.0347	3	0.1789	0.0064	5	0.134	o,45	-3

Tab.32

MRGK = 0.0522
MRGV = 0.0469 -11%

03.10.67 DICHLORESSIGSAURE o,1% 4 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZP	0.6451	0.0493	3	0.5546	0.0572	5	1.196	o,15	-14	
ME	1.5203	0.1303	3	1.8572	0.3109	5	0.999	o,2o	+22	
GPI	8.5933	2.6472	3	17.5780	3.7574	5	1.955	o,o5	+1o4	
FA	59.3733	1.9382	3	66.2900	1.1106	4	3.896	o,o125	+11	
GLDH	63.6700	19.0099	3	80.9800	22.4585	4	0.588	o,3o	+27	
EN	29.5500	3.0254	3	30.1400	1.3624	5	0.178	o,45	+1	
LDH	190.2667	17.9366	3	152.6400	10.6759	5	1.803	o,1o	-2o	
IDH										
MDH	249.3667	26.8667	3	272.1800	22.2317	5	0.654	o,3o	+9	
GDH	33.3100	2.2969	3	31.9160	1.6437	5	0.494	o,35	-5	
GAPDH	63.9333	25.1498	3	56.4250	13.9671	4	0.261	o,45	-12	
PGK	235.3000	6.6943	3	207.0400	12.7551	5	1.962	o,o5	-13	
PK	29.2200	4.8450	3	27.8640	2.7243	5	0.244	o,45	-5	
GOT	252.5667	83.9751	3	412.7800	40.9785	5	1.715	o,1o	+63	
IDHMI	0.9883	0.0107	3	0.9672	0.0456	5	0.451	o,35	-3	
αGPDx	2.0497	0.3760	3	1.9678	0.2815	5	0.132	o,45	-4	
MDHMI	486.2333	46.6429	3	458.0200	76.5053	5	0.315	o,4o	-6	
IPNHDx	0.1681	0.0269	3	0.1638	0.0115	5	0.838	o,24	-13	Tab.33

MHGK = 0.0521
MHGV = 0.0531 +1%

03.10.67 DICHLORESSIGSAURE o,1% 4 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.8379	0.0511	3	0.7415	0.0863	5	0.962	o,2o	-12
ME	1.9754	0.1460	3	2.4269	0.3728	5	1.128	o,2o	-22
GPI	11.3306	3.7191	3	23.4471	5.1144	5	1.916	o,1o	+1o6
FA	77.2330	1.0215	3	89.8254	0.7320	4	10.020	o,ooo5	+16
GLDH	82.0067	23.7143	3	106.6188	30.7348	4	0.634	o,3o	+3o
EN	38.3747	3.4780	3	39.9807	2.0756	5	0.396	o,4o	+4
LDH	248.7486	28.6639	3	202.0237	14.0233	5	1.464	o,1o	-19
IDH									
MDH	326.1434	41.4304	3	360.2173	27.7076	5	0.678	o,3o	+1o
GDH	43.4971	3.8665	3	42.1771	1.0440	5	0.342	o,4o	-4
GAPDH	82.1044	31.9313	3	74.8142	19.1372	4	0.196	o,45	-9
PGK	306.1299	2.7091	3	272.9474	9.7851	5	3.268	o,o1	-11
PK	37.8770	5.8764	3	36.8108	3.3118	5	0.158	o,45	-3
GOT	527.4893	105.1962	3	542.8220	41.3167	5	1.905	o,1o	+65
IDHMI	1.2868	0.0128	3	1.2846	0.0768	5	0.028	o,49	-1
α GPOX	2.6890	0.5506	3	2.6405	0.3828	5	0.072	o,475	-2
MDHMI	633.7222	63.1753	3	610.1022	105.6391	5	0.192	o,45	-4
IPNHOX	0.2463	0.0404	3	0.2159	0.0112	5	0.725	o,25	-13

Tab.34

MRGK = 0.0521
MRGV = 0.0531 +1%

04.10.67 TRICHLORESSIGSAURE 0,1% 4 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZP	1.0289	0.0773	3	0.8771	0.0663	5	1.413	0,15	-15	
ME	1.6983	0.0599	3	1.5490	0.1173	5	2.635	0,025	+121	
GPI	14.5100	1.2329	3	16.4389	2.3583	5	0.725	0,25	+13	
FA	48.8933	3.9571	3	56.7380	6.7409	5	1.004	0,20	+16	
GLDH	101.2733	13.1155	3	61.8960	1.8969	5	2.971	0,0125	-39	
EN	23.4233	2.6340	3	26.5880	3.8108	5	0.683	0,30	+13	
LDH	202.1000	6.5184	3	197.9200	25.8087	5	0.157	0,45	-3	
IDH	15.6933	1.3092	3	18.5475	0.9632	4	1.756	0,10	+18	
MDH	123.6000	22.9867	3	155.4200	31.0658	5	0.823	0,25	+25	
GDH	27.4000	2.8294	3	35.1360	1.6048	5	2.378	0,05	+28	
GAPDH	43.5000	2.4440	3	65.7400	4.7398	5	4.170	0,005	+51	
PGK	173.0333	6.5458	3	178.1000	13.3647	5	0.340	0,40	+2	
PK	34.4000	3.5197	3	24.4640	2.9870	5	2.152	0,05	-29	
GOT	257.9667	24.6259	3	290.2400	24.9807	5	0.920	0,20	+12	
IDHMI	1.0530	0.0920	3	1.1928	0.0790	5	1.153	0,15	+13	
α GPDX	2.4737	0.4866	3	3.0040	0.2057	5	1.004	0,20	+21	
MDHMI	432.7000	74.3577	3	412.6400	53.0459	5	0.220	0,45	-5	
TPNHOX	0.0672	0.0155	3	0.1124	0.0117	5	2.326	0,05	+67	Tab.35

MRGK = 0.0557
MRGV = 0.0601 +7%

04.10.67 TRICHLORESSIGSAURE 0,1% 4 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZP	1.4162	0.1355	3	1.3168	0.1113	5	0.567	o,3o	-8
ME	0.9822	0.1451	3	2.3764	0.5245	5	2.562	o,o25	+141
GPI	19.9439	0.7505	3	24.3193	2.7666	5	1.526	o,1o	+21
FA	68.4172	9.5847	3	84.3861	8.8785	5	1.222	o,15	+23
GLDH	138.6096	9.8752	3	92.8582	3.7850	5	4.326	o,oo25	-31
EN	32.3658	3.5227	3	40.0505	6.1312	5	1.087	o,2o	+23
LDH	282.6667	30.8438	3	298.0376	41.3004	5	0.298	o,4o	+5
IDH	22.1213	3.5260	3	27.7524	2.0815	4	1.375	o,15	+25
MDH	173.6000	36.5507	3	232.0772	47.0388	5	0.982	o,2o	+33
GDH	38.6955	6.5638	3	52.8220	3.3993	5	1.911	o,1o	+36
GAPDH	64.1242	2.9677	3	98.6651	8.1794	5	4.429	o,oo25	+64
PGK	242.2217	27.7362	3	265.7331	17.4989	5	0.717	o,25	+9
PK	48.5900	8.6630	3	36.5111	4.4326	5	1.241	o,15	-25
GDI	357.7958	40.1993	3	438.1194	48.8866	5	1.269	o,15	+22
IDHMI	1.4475	0.1662	3	1.7934	0.1501	5	2.109	o,o5	+23
α GPOX	3.4559	0.7356	3	4.5409	0.4368	5	1.268	o,15	+31
MDHMI	595.2033	97.7054	3	620.7669	60.9709	5	0.202	o,45	+4
TPNHOX	0.0919	0.0205	3	0.1690	0.0193	5	2.742	o,o25	+83

Tab.36

MRGK = 0.0557
MRGV = 0.0601 +7%

04.03.66 C CL 4 100 mg/kg i.p. 1 Tag WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	F	ALPHA	Δ%
ZF	1,9328	0,5637	4	3,0759	0,3698	9	1,694	o,1o	+57
ME	2,8716	0,1816	4	2,1922	0,1367	9	3,385	o,oo5	-27
GPI									
PA									
GLDH									
EN									
LDH	194,4774	43,1047	4	218,6339	31,0414	9	0,455	o,35	+12
IDH									
MDH									
GDH	22,6679	5,0454	4	16,0044	2,1689	9	1,213	o,15	-3o
GAPDH									
PGK									
PK									
GOT									
IDHMI									
α GPOX	2,0396	0,3171	4	2,2937	0,0665	9	0,784	o,25	+12
MDHMI									
TPNHOX	0,0552	0,0125	4	0,0159	0,0059	9	2,849	o,o1	-83

Tab.37

MRGK = 0,0513
MRGV = 0,0537 +4%

03.06.66 C CL 4 100 mg/kg i.p. 1 Tag WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZP									
ME									
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH									
IDH	24.3584	2.6832	2	15.6289	0.8883	8	3.089	o,o1	-36
MDH	357.4772	32.4252	2	255.2537	14.2614	8	2.886	o,o1	-29
GDH									
GAPDH	59.3800	2.8625	2	86.3961	27.2001	8	0.988	o,2o	+45
PGK	215.4040	5.8310	2	164.5417	11.3698	8	3.981	o,oo25	-24
PK	17.7585	1.9947	2	12.9122	1.5274	8	1.929	o,o5	-28
GOT									
IDHMI	1.9246	0.1023	2	0.8235	0.1381	8	6.653	o,ooo5	-58
GPOX									
MDHMI	597.5320	79.5567	2	481.7672	21.5394	8	1.405	o,1o	-2o
TPNHOX									

Tab.37

MRGK = 0.0628
MRGV = 0.0588 -7%

14.03.66 C CL 4 100 mg/kg i.p. 3 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	1.6638	0.1578	4	3.8197	0.5436	9	3.809	o,oo25	+129	
ME	4.7827	0.5927	4	2.5408	0.3351	9	3.293	o,oo5	-47	
GPI										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	277.4227	38.5955	4	375.1052	24.5810	9	2.135	o,o5	+35	
IDH										
MDH										
GDH	28.2472	4.4435	4	29.3203	3.5052	9	0.190	o,45	+35	
GAPDH										
PGK										
PK										
GOT										
IDHMI										
αGPDX	1.7024	0.3014	4	1.9052	0.2187	9	0.545	o,3o	+11	
MDHMI										
TPNHOX	0.0408	0.0087	4	0.0209	0.0048	9	2.012	o,o5	-49	Tab.38

MRGK = 0.0605
MRGV = 0.0622 +2%

22.06.66 C CL 4 100 mg/kg i.p. 3 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZP									
ME									
GPI									
PA									
GLDH									
EN									
LDH									
IDH	19,5967	1,1282	2	16,2171	0,8687	6	2,373	o,o5	-18
MDH	375,1426	55,2549	2	248,5897	32,5416	6	2,098	o,o5	-36
GDH									
GAPDH	96,8857	6,8087	2	99,8468	5,8945	6	0,329	o,4o	+3
PGK	173,1454	9,6476	2	173,9173	8,7361	6	0,059	o,4875	+o,5
PK	16,3264	2,1486	2	15,7371	1,2489	6	0,237	o,45	-4
GOT									
IDHMI	1,4513	0,0091	2	1,2663	0,1013	6	1,819	o,1o	-13
GPOX									
MDHMI	361,8664	68,5311	2	443,4032	16,0897	6	1,158	o,15	+22
IPNHOX									

Tab.38

MRGK = 0,0546
MRGV = 0,0668 +22%

18.03.66 C CL 4 100 mg/kg i.p. 7 Tage SERIE * 23***

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.8630	0.1285	4	1.9749	0.2151	9	4.437	0,0005	+128
ME	2.4739	0.3124	4	2.4888	0.2998	9	0.034	0,475	+0,5
GPT									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	260.7154	16.6081	4	304.5882	22.4181	9	1.573	0,10	+16
IDH									
MDH									
GDH	31.9569	3.0908	4	32.4778	1.0704	9	0.159	0,45	+1
GAPDH									
PGK									
PK									
GOT									
IDHMI									
α GPOX	2.0308	0.1624	4	2.1239	0.1616	9	0.403	0,35	+4
MDHMI									
TPNHOX	0.0463	0.0060	4	0.0395	0.0057	8	0.828	0,25	-15

Tab.39

MRGK = 0.0510
MRGV = 0.0544 +6%

09.06.66 C CL 4 1oo mg/kg i.p. 7 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF									
ME									
GPT									
FA									
GLDH									
EN									
LDH									
IDH	24.7454	0.1774	2	24.4549	1.1020	8	0.260	o,45	-2
MDH	283.9455	5.3025	2	286.0975	16.8775	8	0.122	o,475	+1
GDH									
GAPDH	110.2540	4.1680	2	126.5142	5.8224	8	1.855	o,1o	+12
PGK	168.2632	12.2407	2	170.6027	6.6197	8	0.168	o,45	+1
PK	16.3011	1.1763	2	17.9126	1.1128	8	0.995	o,2o	+9
GOT									
IDHMI	2.2856	0.2067	2	1.7523	0.0953	8	2.342	o,o25	-24
GPOX									
MDHMI	744.8842	35.0917	2	591.5797	34.6861	8	3.107	o,o1	-21
IPNHOX									

Tab.39

MRGK = 0.0569
MRGV = 0.0577 +1%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0,6450	0.2481	4	0.5684	0.0656	8	0.299	o,4o	-12
ME	2,2587	0,3593	4	2.6162	0.1945	8	0.875	o,5o	+15
GPI									
PA									
GLDH									
EN									
LDH	159,0250	9,5061	4	164.4875	6.0775	8	0.438	o,35	+3
IDH	20,7175	0,7006	4	20.4737	0.9278	8	0.210	o,45	-2
MDH	298,2500	23,4533	4	305.9375	10.5159	8	0.299	o,4o	+2
GDH	23,4900	1,1923	4	22.5750	0.7129	8	0.659	o,3o	-4
GAPDH	93,6250	4,5681	4	92.7750	2.8693	8	0.158	o,45	-1
PGK	128,7500	9,8043	4	125.5125	17.0932	8	0.164	o,45	-3
PK	21,7425	2,2484	4	20.5562	1.5239	8	0.437	o,75	-6
GOT									
IDHMI	1,2250	0,2273	4	1.1967	0.1142	8	0.111	o,475	-3
GPOX	1,4562	0,2538	4	1.4577	0.1749	8	0.985	o,49975	o
MDHMI	636,9250	97,0781	4	631.6000	58.8026	8	0.947	o,4875	-1
IPNHOX	0,0301	0,0033	4	0.0486	0.0033	8	3.924	o,oo25	+61

Tab.4o

MRGK = 0.0525
MRGV = 0.0564 +7%

21.04.66 CHLORALHYDRAT o,o5% 5 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%	
ZF	0.8729	0.3547	4	0.8147	0.1100	8	0.157	o,45	-7	
Mt	2.9855	0.5168	4	3.7130	0.3362	8	1.177	o,15	+24	
GPI										
PA										
GLDH										
EN										
LDH	207.5560	9.7875	4	232.8106	14.1403	8	1.463	o,1o	+12	
IDH	27.2659	1.8755	4	28.7686	1.2247	8	0.680	o,3o	+5	
MDH	388.2656	19.7273	4	432.4827	22.6256	8	1.470	o,1o	+11	
GDH	30.7648	1.6884	4	31.9759	1.7687	8	0.495	o,35	+3	
GAPDH	122.7412	7.2646	4	130.9427	5.7312	8	0.886	o,2o	+6	
PGK	168.9232	15.1536	4	174.1694	21.1472	8	0.202	o,45	+3	
PK	26.2385	2.0935	4	29.0922	2.4290	8	0.266	o,45	+3	
GOT										
IDHMI	1.5874	0.2749	4	1.7139	0.1908	8	0.348	o,4o	+7	
α-GPOX	1.6781	0.2610	4	2.0327	0.2217	8	0.451	o,35	+8	
MDHMI	825.0614	110.4895	4	894.9105	89.6873	8	0.491	o,35	+8	
IPNHOX	0.0391	0.0026	4	0.0687	0.0052	8	5.129	o,ooo5	+75	Tab.41

MRGK = 0.0525
MRGV = 0.0564 +7%

E5.04.66 CHLORALHYDRAT 0,05% 7 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZP	0,6450	0.1655	3	0.6893	0.1061	8	0.225	0,45	+6	
ME	2.0150	0.2931	3	3.2911	0.3735	8	2.498	0,025	+58	
GPT										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	172.0250	15.0192	4	144.1250	5.0429	8	1.761	0,10	-17	
IDH	18.0575	1.5141	4	20.3125	0.5904	8	1.388	0,10	+12	
MDH	311.1750	13.9594	4	308.7500	9.1990	8	0.145	0,45	-1	
GDH	29.4625	2.3339	4	31.4862	1.7677	8	0.691	0,30	+6	
GAPDH	97.3500	6.3698	4	103.3000	2.4989	8	0.870	0,25	+6	
PGK	157.0000	14.8160	4	145.0375	13.6580	8	0.594	0,30	-8	
PK	21.9275	4.0373	4	19.1862	1.4715	8	0.638	0,30	-13	
GOT										
IDHMI	1.4185	0.1839	4	1.1790	0.1311	7	1.925	0,20	-17	
GPDX	1.8330	0.0500	4	1.2159	0.0501	7	8.719	0,0005	-34	
MDHMI	548.2000	37.2391	4	774.0000	81.5868	6	2.518	0,025	+41	
IPNHOX	0.0514	0.0225	3	0.0989	0.0127	8	1.635	0,05	+90	Tab.42

MRGK = 0.0507
MRGV = 0.0663 +90%

05.04.66 CHLORALHYDRAT 0,05% 7 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.8233	0.2308	3	1.1611	0.1878	8	1.135	0,15	+41
ME	2,5701	0.4661	3	5.3832	0.7188	8	3.284	0,005	+105
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	219,1892	23.6112	4	239.1736	13.8314	8	0.730	0,25	+9
IDH	22.9964	2.3990	4	33.7683	1.9363	8	3.494	0,005	+46
MDH	394.5196	21.6720	4	514.2087	33.3489	8	3.009	0,01	+30
GDH	37.5014	3.7165	4	52.0908	3.3564	8	2.913	0,0125	+39
GAPDH	123.7871	10.3232	4	171.7479	9.6643	8	3.392	0,005	+38
PGK	208,3857	23.4196	4	240.7277	24.4181	8	1.192	0,15	+20
PK	28.0059	5.6647	4	32.0999	3.1878	8	0.630	0,30	+14
GOI									
IDHMI	1.8086	0.2758	4	1.9552	0.2840	7	0.370	0,40	+8
GPOX	2.3260	0.1082	4	1.9831	0.1229	7	2.094	0,05	-15
MDHMI	698,2096	63.7949	4	1284.6250	179.1113	6	3.084	0,01	+83
TPNHOX	0.0662	0.0294	3	0.1604	0.0282	8	2.641	0,0125	+142

Tab.43

MRGK = 0.0507
MRGV = 0.0663 +30%

13.04.66 CHLORALHYDRAT 0,05% 1o Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	0,4192	0,0574	4	0.6684	0.0789	9	2,554	o,o25	+59	
ME	2.0150	0.3173	4	2.7661	0.1816	9	2.054	o,o5	+37	
GPI										
PA										
GLDH										
EN										
LDH	110,5750	13.5843	4	110.1333	7.8543	9	0.028	o,495	-1	
IDH	21,1200	1.9802	4	19.8444	1.1325	9	0,559	o,3o	-7	
MDH	286,9750	6.5769	4	274.0667	11.2487	9	0.991	o,2o	-5	
GDH	29,6650	0.6059	4	30.6956	1.1974	9	0.768	o,25	+3	
GAPDH	95,3500	3.0639	4	86.9000	2.6188	9	2.096	o,o5	-9	
PGK	133,6000	19.9602	4	121.8000	10.2286	7	0.526	o,35	-9	
PK	14,9925	0.8478	4	13.3012	1.6626	8	0.906	o,2o	-12	
GOT										
IDHMI	1,7572	0,0702	4	1,2248	0.1251	9	3,712	o,oo25	-31	
GPOX	1.8380	0.1377	4	1.7598	0.1321	9	0.410	o,35	-5	
MDHMI	911,0250	125.8646	4	584.0556	50.5498	9	2.411	o,o25	-36	
TPNHOX	0,0754	0.0063	4	0.1080	0.0141	8	2.107	o,o5	+43	Tab.44

MRGK = 0.0497
MRGV = 0.0617 +24%

13.04.66 CHLORALHYDRAT 0,05% 1o Tage WENTE • 25oRG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZP	0.5185	0.0647	4	1.0193	0.1195	9	3.686	o,oo25	+96
ME	2.5157	0.4243	4	4.2918	0.3446	9	3.249	o,oo5	+7o
GPI									
PA									
GLDH									
EN									
LDH	136.9516	15.3864	4	168.3741	10.5357	9	1.685	o,1o	+22
IDH	26.2250	2.4305	4	30.5306	1.8101	9	1.421	o,1o	+16
MDH	356.7431	11.3601	4	420.5017	14.6218	9	3.443	o,o1	+17
GDH	35.8641	0.9466	4	47.2968	1.8598	9	4.956	o,ooo5	+28
GAPDH	118.5662	4.9136	4	134.5846	7.0053	9	1.872	o,o5	+13
PGK	166.3882	25.4316	4	190.5299	10.8117	7	0.874	o,25	+14
PK	18.6367	1.1161	4	20.4712	2.5185	8	0.666	o,3o	+9
GOI									
IDHMI	2.1860	0.1993	4	1.8976	0.2095	9	1.222	o,15	-14
GPOX	2.2787	0.1597	4	2.7382	0.2668	9	1.503	o,1o	+2o
MDHMI	1136.0004	167.8741	4	986.7382	94.6466	9	1.198	o,15	-21
TPNHOX	0.0937	0.0989	4	0.1096	0.0273	8	2.674	o,o125	+81

Tab.45

MRGK = 0.0497
MRGV = 0.0617 +24%

27.09.67 PHENOBARBITAL CHLORALHYDRAT 0,1% 4 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	Nv	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.7363	0.0965	6	0.7794	0.2052	6	0.190	o,45	+5
ME	0.8920	0.2662	6	1.4403	0.4612	6	1.030	o,2o	+61
GPI	13.4300	1.6259	6	15.2267	3.6321	6	0.452	o,35	+13
FA	76.4183	8.0743	6	66.7604	4.5182	6	1.644	o,2o	-13
GLDH	64.7450	6.4128	6	35.8617	3.8410	6	3.864	o,oo24	-45
EN	58.9850	17.9459	6	62.5217	12.2188	6	0.163	o,45	+6
LDH	179.5000	8.4474	6	132.7333	8.9570	6	3.798	o,oo25	-27
IDH	13.7025	0.4050	4	17.4125	0.6975	4	4.600	o,ooo5	+27
MDH	146.7167	18.4870	6	144.0167	14.4752	6	0.115	o,475	-2
GDH	29.4167	2.4248	6	20.1450	1.2493	6	3.399	o,oo5	-32
GAPDH	52.6333	16.3536	6	41.8833	11.2356	6	0.542	o,3o	-21
PGK	167.1500	6.7415	6	169.2333	21.3295	6	0.095	o,475	+1
PK	36.3517	5.5414	6	29.0258	5.7859	6	0.915	o,2o	-21
GOT	443.4167	50.6048	6	483.6667	57.5247	6	0.525	o,35	+9
IDHMI	1.0907	0.1093	6	1.0793	0.1081	6	0.074	o,475	-2
α GPOX	2.2393	0.2401	6	2.1175	0.2144	6	0.378	o,4o	-6
MDHMI	385.4500	152.8878	6	228.3333	30.7836	6	1.907	o,2o	-41
TPNHOX	0.1008	0.0090	6	0.3225	0.0476	6	4.580	o,ooo5	+219

Tab.46

MRGK = 0.0517 +45%
MRGV = 0.0750

27.09.67 PHENOBARBITAL CHLORALHYDRAT0,1% 4 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.9493	0.1253	6	1.4738	0.4226	6	1.190	o,15	+55
ME	1.1454	0.3338	6	2.6702	0.8608	6	1.651	o,1o	+133
GPI	17.5026	2.4056	6	27.6903	5.5503	6	1.684	o,1o	+58
FA	98.4481	10.3287	6	124.7012	9.8660	6	1.858	o,o5	+26
GLDH	83.4957	8.1705	6	66.027[illegible]	5.7354	6	1.750	o,1o	-21
EN	75.1527	22.6199	6	117.1908	25.7255	6	1.227	o,15	+55
LDH	232.0605	14.3619	6	247.9147	22.2542	6	0.599	o,3o	+6
IDH	18.4057	1.6490	4	33.8330	3.6333	4	3.866	o,oo25	+83
MDH	186.1716	19.1719	6	270.6673	35.5493	6	2.892	o,o5	+45
GDH	37.6940	2.6729	6	37.3815	1.8995	6	0.120	o,475	-2
GAPDH	65.5529	20.2597	6	78.8757	23.5705	6	0.429	o,35	+2o
PGK	216.1848	12.5098	6	323.3014	51.0767	6	2.037	o,o5	+49
PK	47.1094	7.4857	6	54.4907	11.5306	6	0.537	o,35	+15
GOT	586.0611	92.7104	6	892.3629	87.6718	6	2.401	o,o25	+52
IDHMI	1.3916	0.1144	6	2.0123	0.2158	6	2.542	o,o25	+44
αGPOX	2.8587	0.2479	6	3.9705	0.4440	6	2.186	o,o5	+38
MDHMI	480.2844	180.7988	6	420.8541	50.7394	6	0.316	o,4o	-13
IPNHOX	0.1305	0.0126	6	0.6013	0.0893	6	5.219	o,ooo5	+36o

Tab.47

MRGK = 0.0517
MRGV = 0.0750 +45%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	1.3490	0.2343	6	0.7578	0.1940	8	1.944	o,o5	-44
ME	2.9683	0.3487	6	2.6731	0.2636	8	0.675	o,3o	-1o
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	177.8833	8.0571	6	196.1875	2.9969	8	2.129	o,o5	+1o
IDH	14.0250	0.5117	6	13.6750	0.5970	8	0.445	o,35	-3
MDH	204.7500	3.8852	6	175.0250	5.6814	8	4.319	o,ooo5	-15
GDH	16,9383	0,8894	6	22.5762	1.4991	8	3,234	o,oo5	+33
GAPDH	43.5667	5.9362	6	40.5625	5.3473	8	0.376	o,4o	-7
PGK	93.3500	3.0497	6	86.7625	3.3402	8	1.456	o,1o	-8
PK	14.5617	1,9423	6	7.2525	0.7087	8	3.535	o,o25	-51
GOT									
IDHMI	0,8865	0,0839	6	0,9146	0.0811	8	0.241	o,45	+3
GPOX	1.4868	0,0803	6	1.9401	0.1735	8	2.372	o,o25	+32
MDHMI	309,5167	21.0232	6	292.7000	15.9882	8	0.637	o,3o	-6
TPNHOX	0.0335	0.0035	6	0.0510	0.0025	8	4.085	o,oo25	+52

Tab.48

MRGK = 0.0525
MRGV = 0.0623 +18%

10.07.66 AETHYLPCHLORPHENOXYISOBUTYRAT 5oo mg/kg WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	1,7929	0.3536	6	1.2408	0.3548	8	1.134	o,15	-31
ME	3.9150	0.4823	6	4.2262	0.5106	8	0.443	o,35	+7
GPI									
PA									
GLDH									
EN									
LDH	233.4090	11.3671	6	305.8557	12.3447	8	4.317	o,oo25	+31
IDH	18.4543	0.9739	6	21.4318	1.4705	8	1.688	o,1o	+16
MDH	268.3948	5.3591	6	272.6127	12.6853	8	0.306	o,4o	+1
GDH	22.2318	1.2818	6	35.3464	2.9019	8	4.134	o,oo25	+58
GAPDH	57.3917	8.2055	6	64.2958	9.8011	8	0.540	o,3o	+12
PGK	122.5561	5.1036	6	135.2179	7.2025	8	1.427	o,1o	+1o
PK	19.2806	2.8116	6	11.4816	1.2796	8	2.551	o,o25	-41
GOT									
IDHMI	1.1641	0.1143	6	1.4517	0.1752	8	1.376	o,1o	+24
GPOX	1.9478	0.0996	6	3.0594	0.3498	8	3.057	o,oo5	+57
MDHMI	404.3763	23.1340	6	452.8161	20.5197	8	1.566	o,1o	+11
IPNHOX	0.0438	0.0042	6	0.0789	0.0029	8	6.857	o,ooo5	+8o

Tab.49

MRGK = 0.0525
MRGV = 0.0623 +18

14.07.66 AETYLPCHLORPHENOXYISOBUTYRAT 5oo mg/kg i.p. 7Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	F	ALPHA	Δ%	
ZF	0,5536	0.1014	6	0.7981	0.1382	8	1,426	o,1o	+44	
ME	1,8742	0,1779	6	3.0062	0.1732	8	4.559	o,ooo5	+6o	
GPI										
PA										
GLDH										
EN										
LDH	178.7000	4.5036	6	180.2250	9.4890	8	0.145	o,15	+1	
IDH	12,1983	0.5796	6	13.0175	0.7515	8	0.863	o,25	+6	
MDH	206.8833	9.5478	6	172.5000	7.4958	8	2.833	o,o1	-17	
GDH	17.6833	0.8002	6	22.4237	1.4052	8	2.932	o,o1	+26	
GAPDH	50,8167	3.3023	6	34.4625	4.4627	8	2.946	o,o1	-33	
PGK	102,2333	4.7032	6	92.8125	3.0215	8	1,685	o,1o	-1o	
PK	11,3900	1.8252	6	5.6157	0.4503	7	3.071	o,oo5	-51	
GOT										
IDHMI	0,6930	0.0504	6	0.7940	0.0606	8	1.281	o,15	+14	
GPOX	1.5157	0.1198	6	2.6309	0.1627	8	5.518	o,ooo5	+73	
MDHMI	296,0667	12.2817	6	333.0625	11.7912	8	2.173	o,o5	+12	
TPNHOX	0,0279	0.0021	6	0.0578	0.0044	8	6.178	o,ooo5	+1o7	Tab.5o

MRGK = 0.0501
MRGV = 0.0646 +28%

14.07.66 AETYLPCHLORPHENOXYISOBUTYRAT 500 mg/kg WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.6942	0.1292	6	1.3047	0.2350	8	2.276	o,o25	+87
ME	2.3570	0.2414	6	4.8202	0.2130	8	7.650	o,ooo5	+1o4
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	224.3696	9.4497	6	289.8644	13.7248	8	3.930	o,oo25	+29
IDH	15.3212	0.8896	6	20.9479	1.1120	8	3.951	o,oo25	+36
MDH	259.6966	14.6471	6	277.8842	11.4725	8	0.978	o,2o	+7
GDH	22.1559	1.0698	6	36.0797	2.1867	8	5.720	o,ooo5	+62
GAPDH	63.8440	4.7910	6	55.1937	6.7702	8	1.043	o,2o	-14
PGK	128.2804	7.1210	6	149.4018	4.1078	8	2.569	o,o125	+16
PK	14.2683	2.2472	6	9.1059	0.8106	7	2.161	o,o5	-37
GOT									
IDHMI	0.8704	0.0702	6	1.2755	0.0876	8	3.593	o,oo25	+46
GPOX	1.9047	0.1681	6	4.2507	0.2933	8	6.940	o,ooo5	+123
MDHMI	371.4566	18.7211	6	536.5689	17.3505	8	6.469	o,ooo5	+44
IPNHOX	0.0349	0.0024	6	0.0934	0.0076	8	7.358	o,ooo5	+167

Tab.51

MRGK = 0.0501
MRGV = 0.0646 +28%

29.07.66 AETHYLPCHLORPHENOXYISOBUTYRAT 500 mg/kg i.p. 14 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	0,3386	0.0162	2	0.6289	0.0563	6	4.953	o,oo25	+85	
ME	1.5925	0.4225	2	4.3953	0.2640	6	5.626	o,oo35	+176	
GPI										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	185.3500	6.4500	2	173.3000	9.0651	6	1.083	o,2o	-7	
IDH	13.7050	0.4850	2	16.4459	0.9051	6	2.668	o,o25	+2o	
MDH	206.4000	3.2000	2	192.6833	6.8631	6	1.811	o,1o	-7	
GDH	18.2200	0.8100	2	24.2900	1.1611	6	4,288	o,oo5	+53	
GAPDH	75.7000	9.7000	2	62.3333	3.2092	6	1.308	o,15	+18	
PGK	122.5000	1.6000	2	114.6500	4.3489	6	1.705	o,1o	-7	
PK	8,8650	0.8050	2	5.9600	0.7583	6	2.627	o,o25	-23	
GOT										
IDHMI	1,1125	0,0805	2	1.1715	0.0511	6	0.619	o,3o	+5	
GPOX	1.2035	0.1495	2	1.6158	0.1093	6	2,227	o,oo5	+35	
MDHMI	322,4500	80,6500	2	279,9000	9.0120	6	0,524	o,35	-14	
IPNHOX	0.0201	0.0000	2	0.0380	0.0041	6	4,339	o,oo25	+89	Tab.52

MRGK = 0.0496 +27%
MRGV = 0.0633

29.07.66 AETHYLPCHLORPHENOXYISOBUTYRAT 500 mg/kg WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.4192	0.0039	2	0.9973	0.0937	6	6.168	o,ooo5	+137
ME	1.9948	0.5995	2	6.9655	0.4537	6	6.611	o,ooo5	+249
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	229.5276	0.8061	2	274.1389	14.5725	6	3.056	o,o125	+19
IDH	17.0172	1.2524	2	25.9802	1.3307	6	4.905	o,oo25	+52
MDH	255.7840	5.8360	2	305.1869	13.0048	6	3.466	o,o1	+19
GDH	22.5543	0.1389	2	38.3602	1.5689	6	10.035	o,ooo5	+7o
GAPDH	94.3287	15.6237	2	98.7520	5.6731	6	0.266	o,4o	+4
PGK	151.9760	7.8027	2	181.4762	7.9197	6	2.653	o,o25	+19
PK	11.0308	1.4193	2	9.4674	1.2586	6	0.824	o,25	-15
GOT									
IDHMI	1.3757	0.0470	2	1.8516	0.0755	6	5.353	o,oo25	+34
GPOX	1.4852	0.1282	2	2.5551	0.1731	6	4.967	o,oo25	+72
MDHMI	396.0071	84.6896	2	442.7939	14.9459	6	0.544	o,35	+11
TPNHOX	0.0249	0.0010	2	0.0602	0.0067	6	5.189	o,oo25	+141

Tab.53

MRGK = 0.0496 +27%

	M - K	S - K	Nk	M - V	S - V	Nv	t	ALPHA	Δ%
ZF	0.5160	0.0671	3	0.8836	0.1777	5	1.935	o,1o	+71
MF	0.7307	0.0285	3	1.3286	0.3274	5	1.819	o,1o	+81
GPI	37.3400	1.1712	3	47.0869	9.1417	5	1.057	o,2o	+26
FA	60.7133	3.7624	3	81.4229	5.1562	5	3.244	o,o1	+34
GLDH	49.4300	7.4641	3	114.5985	30.6956	5	2.963	o,o5	+131
FN	79.8233	9.4941	3	117.8125	12.4458	5	2.427	o,o25	+47
LDH	177.3667	21.4619	3	162.5200	12.2804	5	0.600	o,3o	-9
IDH	12.6833	0.2167	3	13.9040	1.0665	5	1.122	o,2o	+9
MDH	162.3000	26.9990	3	125.7400	9.5669	5	1.281	o,15	-26
GDH	25.7867	1.2307	3	22.7285	1.8795	5	1.361	o,15	-12
GAPDH									
PGK	181.6667	4.7069	3	184.4600	5.0459	5	0.485	o,35	+1
PK	12.4700	0.8600	3	18.0600	3.1861	5	1.694	o,1o	+44
GOT	91.3333	5.3667	3	211.1200	57.7520	5	2.065	o,o5	+131
IDHMI	0.9777	0.0213	3	1.5666	0.1407	5	4.279	o,oo5	+62
α GPOX	3.5480	0.4840	3	3.2554	0.7335	5	0.333	o,4o	-9
MDHMI	177.3000	13.9719	3	252.5400	32.0299	5	2.153	o,o5	+42
TPNHOX	0.1209	0.0280	3	0.2204	0.0091	5	3.378	o,o1	+82

Tab.54

MRGK = 0.0467
MRGV = 0.0437 -7%

27.11.67 NATRIUMFLUORACETAT o,oo5% 11 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0,6181	0.1117	3	0.9793	0.2229	5	1.481	o,1o	+6o
ME	0,8469	0,1436	3	1.3779	0.2468	5	2,119	o,o5	+62
GPI	43,3457	5.4488	3	48.6720	5.6535	5	0,615	o,3o	+11
PA	78,1222	2.5713	3	80.9903	2.9064	5	4,347	o,oo25	+24
GLDH	57,1055	7.7969	3	114.7361	21.7162	5	2.498	o,o25	+1oo
EN	91,4065	4,5429	3	132.4708	24.8865	5	1.623	o,1o	+44
LDH	211,6629	45,0869	3	177.4368	19.8655	5	0,695	o,3o	-17
IDH	14,8175	1.4602	3	15.1421	1.5146	5	0.154	o,45	+2
MDH	188,2747	30,6691	3	134,8557	9.7384	5	1.661	o,1o	-29
GDH	30,1110	3,2164	3	25.0258	3.1524	5	1.130	o,2o	-17
GAPDH									
PGK	211,6760	18,1302	3	200,1658	14,7207	5	0,493	o,35	-6
PK	14,7350	2,4015	3	20.2601	4.1648	5	1.149	o,1o	+37
GOT	106,8732	13,0787	3	212.8466	39.8149	5	2.529	o,o25	+99
IDHMI	1,1446	0,1244	3	1.7008	0.1612	5	2.730	o,o25	+48
α GPDX	4,0658	0,3332	3	3.7867	1.0976	5	0.244	o,45	-7
MDHMI	209,0144	33,8287	3	264.1752	14.1583	5	1.504	o,1o	+26
DPNHOX	0,1358	0,0203	3	0.2404	0.0242	5	3.308	o,o1	+77

Tab.55

MRGK = 0.0467
MRGV = 0.0437 -7%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
AK	0.6020	0.0569	3	0.7902	0.0439	6	2.618	o,o25	+31	
ME	0.9457	0.0775	3	0.6287	0.1324	6	2.066	o,o5	-34	
GPI	65.8167	6.9867	3	81.9300	12.4382	6	1.129	o,15	+24	
PA	60.7133	1.4199	3	67.7617	4.8388	6	1.398	o,15	+11	
GLDH	121.0667	6.7390	3	138.5800	12.3440	5	1.203	o,15	+13	
EN	57.4933	7.8749	3	66.8933	3.4010	6	1.096	o,2o	+16	
LDH	148.3333	4.9208	3	231.1000	4.5319	6	12.372	o,ooo5	+55	
IDH	23.6467	4.3178	3	20.1983	1.3939	6	0.760	o,25	-15	
MDH	185.9667	20.9105	3	146.1667	10.9181	6	1.687	o,1o	-22	
GDH	26.5967	0.8067	3	27.8033	0.6520	6	1.026	o,2o	+4	
GAPDH	114.4333	4.2647	3	109.8167	5.3044	6	0.678	o,3o	-5	
PGK	182.7667	7.5333	3	177.9000	5.4860	6	0.522	o,35	-3	
PK	21.2833	2.2888	3	29.0250	2.1262	6	2.478	o,o25	+36	
GOI	153.1000	0.0000	3	218.2000	31.0602	6	2.096	o,o5	+42	
IDHMI	1.2357	0.1866	3	1.0692	0.0597	6	0.650	o,25	-14	
α GPOX	2.5717	0.2500	3	2.8642	0.1776	5	0.954	o,2o	-28	
MDHMI	354.6000	21.3172	3	275.6000	34.0326	5	1.967	o,o5	-23	
TPNHOX	0.1747	0.0155	3	0.2217	0.0375	6	1.158	o,15	+26	Tab.56

MRGK = 0.0462
MRGV = 0.0474 +2%

08.11.68 FLUORBRENZTRAUBENSÄURE 500 mg/kg i.p. WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZP	0.6964	0.0768	3	0.9354	0.0672	6	2.343	o,o5	+34
ME	1.0853	0.0599	3	0.7658	0.1775	6	1.756	o,1o	-3o
GPT	75.3586	4.4149	3	94.8680	10.4184	6	1.725	o,1o	+25
FA	73.1615	3.4192	3	79.5524	5.4879	6	1.469	o,1o	+13
GLDH	141.6523	10.4267	3	170.1793	17.9218	5	1.424	o,1o	+2o
EV	67.0893	11.5155	3	79.6795	6.5356	6	0.951	o,2o	+12
LDH	171.5647	10.4308	3	273.6973	13.4728	6	5.993	o,ooo5	+59
IDH	26.9016	3.6028	3	24.1709	2.4666	6	0.625	o,3o	-11
MDH	215.5852	29.3247	3	173.7598	17.2797	6	1.229	o,15	-2o
GDH	38.6600	0.4677	3	33.0041	1.9989	6	1.142	o,1o	+7
GAPDH	132.6185	10.1488	3	130.5446	9.8409	6	0.147	o,45	-2
PGK	212.0074	17.5683	3	211.5087	13.6254	6	0.022	o,495	-1
PK	24.7285	3.3469	3	34.6322	3.3788	6	2.982	o,o5	+4
GOT	176.9581	7.7574	3	252.0436	24.0670	6	2.969	o,o125	+42
IDHMI	1.4463	0.2669	3	1.2663	0.0939	6	0.636	o,3o	-13
aGPOx	2.9973	0.4075	3	3.5045	0.2359	5	1.077	o,2o	+16
MDHMI	411.6280	40.6397	3	336.7924	42.4258	5	1.277	o,15	-19
IPNHOx	0.2021	0.9215	3	0.2626	0.0480	6	1.151	o,1o	+29

Tab.57

MRGK = 0.0462
MRGV = 0.0474 +2%

10.01.68 TRIFLUORESSIGSAUREPHENYLESTER 1oomg/kg i.p. 5 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZP	0.6881	0.0469	3	0.7471	0.0529	6	0.836	o,25	+8	
ME	0.6983	0.0216	3	1.2537	0.1702	6	2.946	o,o125	+72	
GPT	>9.9100	2.0972	3	58.0200	9.9281	6	0.186	o,45	-4	
FA	72,0000	1.7606	3	84.3583	2.8661	6	3.674	o,oo5	+17	
GLDH										
EN	81.1167	16.6678	3	70.9250	3.6204	6	0.598	o,3o	-13	
LDH	196.7000	19.4408	3	285.4000	18.7498	6	3.284	o,o1	+45	
IDH	16.9833	1.5048	3	17.8233	1.3488	6	0.416	o,35	+4	
MDH	233.2667	7.5238	3	160.6667	16.0868	6	4.088	o,oo25	-32	
GDH	29,1000	0.9539	3	33.5633	1.1299	6	3.045	o,o1	+15	
GAPDH	109.6333	3.7239	3	94.5667	6.9166	6	1.918	o,o5	-14	
PGK	185,9667	7.7566	3	173.6000	4.1149	6	1.408	o,15	-7	
PK	19,7890	0.8600	3	19.5659	0.9663	6	0.166	o,45	-2	
GOT	333,1000	53.9381	3	200.1333	14.4780	6	2.381	o,o25	-4o	
IDHMI	0.7950	0.0880	3	0.8705	0.0527	6	0.736	o,25	+9	
αGPDX	2.3983	0.0831	3	3.5092	0.1145	6	7.907	o,ooo5	+46	
MDHMI	214,9000	2,7000	3	182.6667	11.3423	6	2.765	o,o25	-16	
IPNHDX	4.1254	0.0257	3	0.1926	0.0096	6	7.628	o,o25	+53	Tab.58

MRGK = 0.0455
MRGV = 0.0529 +16%

10.01.68 TRIFLUORESSIGSAUREPHENYLESTER100 mg/kg WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	F	ALPHA	Δ%
ZF	0.7871	0.0838	3	0.9907	0.0759	6	1.801	o,1o	+25
ME	0.7942	0.0292	3	1.5999	0.2331	6	3.429	o,o1	+1o1
GPT	68.3524	4.8822	3	76.7688	13.0818	6	0.683	o,3o	+12
FA	82.0322	4.4296	3	111.5535	3.4422	6	5.262	o,oo25	+35
GLDH									
EN	91.8155	17.5366	3	94.0279	5.4709	6	0.120	o,475	+2
LDH	225.5709	31.4234	3	376.8880	22.3623	6	3.923	o,oo5	+67
IDH	19.3641	1.9662	3	23.5655	1.7416	6	1.600	o,1o	+21
MDH	266.0882	18.1274	3	212.1222	20.4668	6	1.974	o,o5	-21
GDH	33.1413	1.7794	3	44.4242	1.5848	6	4.735	o,oo25	+34
GAPDH	125.0955	8.9164	3	125.1262	9.1970	6	0.002	o,49975	o
PGK	212.2057	15.9523	3	229.5536	4.2525	6	1.051	o,2o	+8
PK	22.5599	1.6321	3	25.9064	1.3655	6	1.573	o,1o	+14
GOT	375.0530	50.7496	3	264.5355	18.2695	6	2.049	o,o5	-3o
IDHMI	9.9004	0.0831	3	1.1525	0.0716	6	2.297	o,o5	+27
αGPDx	2.7252	0.3780	3	4.6465	0.1754	6	7.688	o,oo5	+7o
MDHMI	244.7246	11.0396	3	241.8187	15.4468	6	0.153	o,45	-2
IPNHOX	0.1409	0.0230	3	0.2553	0.0135	6	4.289	o,oo25	+81

Tab.59

MRGK = 0.0455
MRGV = 0.0529 +16%

18.07.86 TRIFLUORESSIGSAURE 0,05% 7 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%	
ZP	0,5644	0,0483	2	0,8008	0,0129	6	4,725	0,005	+41	
ME	1,1050	0,1950	2	2,2750	0,2917	6	3,335	0,01	+105	
GPI										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	209,9000	4,8000	2	259,4333	18,6118	6	2,577	0,025	+23	
IDH	17,8950	0,1650	2	17,5200	0,4136	6	0,842	0,25	-3	
MDH	253,1000	1,6000	2	190,2500	10,2286	6	6,871	0,0005	-25	
GDH	19,6400	3,4400	2	18,9650	0,7496	6	5,192	0,45	-4	
GAPDH	37,8000	12,1000	2	46,9400	4,1433	6	0,712	0,30	+24	
PGK	126,7500	2,4500	2	101,7167	2,9504	6	6,528	0,0005	-20	
PK	10,1550	2,0950	2	4,2417	0,5477	6	2,785	0,025	-59	
GOT										
IDHMI	1,0955	0,0655	2	1,3650	0,1197	6	1,975	0,05	+24	
GPOX	1,5475	0,1505	2	2,7662	0,2264	6	4,482	0,0025	+78	
MDHMI	339,1500	16,1500	2	333,7500	14,2455	6	0,251	0,45	-2	
IPNHOX	0,0234	0,0033	2	0,0297	0,0028	6	1,274	0,15	+23	Tab.6o

MHGK = 0.0457
MHGV = 0.0615 +34%

18.07.66 TRIFLUORESSIGSAURE o,o5% 7 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%	
ZF	0.6474	0.0863	2	1.2296	0.0183	6	6.601	o,oooo5	+89	
ME	1.2517	0.1620	2	3.5361	0.5039	6	4.316	o,oo5	+182	
GPI										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	239.5467	6.0605	2	397.7031	27.4039	6	5.635	o,oo25	+66	
IDH	20.4360	0.7957	2	26.9611	1.0099	6	5.075	o,oo25	+31	
MDH	289.0787	12.0925	2	293.7638	20.7533	6	0.195	o,45	+1	
GDH	22.2495	2.8500	2	29.2540	1.6790	6	2.118	o,o5	+31	
GAPDH	43.8520	15.9032	2	72.5119	7.4589	6	1.632	o,1o	+65	
PGK	144.9466	9.7704	2	156.5809	6.7364	6	0.980	o,2o	+8	
PK	11.4869	1.8350	2	6.5442	0.6039	6	2.559	o,o25	-43	
GOT										
IDHMI	1.2480	0.0146	2	2.1029	0.2000	6	4.263	o,oo5	+68	
GPOX	1.7597	0.0868	2	4.2763	0.4160	6	5.922	o,oo25	+143	
MDHMI	388.3671	37.1046	2	512.8851	26.3668	6	2.848	o,o25	+32	
IPNHOX	0.0270	0.0051	2	0.0450	0.0051	6	2.484	o,o25	+66	Tab.61

MRGK = 0.0457
MRGV = 0.0615 +34%

(9.01,68 HEPTAFLUORBUTTERSÄURE 100 mg/kg i.p. 5 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%	
ZP	0.5698	0.0215	3	0.5686	0.0650	4	0.275	o,4o	+3	
ME	0.6660	0.0750	3	2.9507	1.0457	4	2.179	o,o5	+342	
GPT	59.6400	2.3267	3	28.0025	2.2881	4	9.695	o,ooo5	-54	
FA	77.6400	5.4340	3	60.6459	2.4923	4	2.843	o,o25	-22	
GLDH	100.4600	20.8000	3	44.9309	8.9841	4	2.451	o,o5	-46	
EN	82.1467	5.3691	3	69.5150	4.2444	4	1.848	o,1o	-16	
LDH	145.0667	10.3747	3	228.1500	12.0326	4	5.229	o,oo25	+57	
IDH	15.6933	0.5701	3	25.9575	2.6251	4	3.821	o,o1	+65	
MDH	166.6000	15.5039	3	108.8000	4.8168	4	3.560	o,o1	-35	
GDH	22.8300	0.2700	3	38.0175	3.1263	4	4.840	o,oo25	+66	
GAPDH	85.9333	20.6078	3	108.4250	17.2568	4	0.837	o,25	+26	
PGK	149.3667	44.2403	3	178.9500	22.6082	4	0.595	o,3o	+19	
PK	26.6600	4.3000	3	20.6400	1.0533	4	1.360	o,15	-25	
GOT	153.1333	24.6259	3	108.7500	13.3519	4	1.584	o,1o	-3o	
IDHMI	0.8383	0.2258	3	0.6770	0.0659	4	0.686	o,3o	-2o	
α GPOX	3.0787	0.2817	3	4.4145	0.2050	4	3.834	o,o1	+43	
MDHMI	247.1333	28.4292	3	94.6750	5.0564	4	5.280	o,oo25	-62	
IPNHOX	0.1119	0.0090	3	0.3184	0.1007	4	2.041	o,o5	+184	Tab.62

MRGK = 0.0502
MRGV = 0.0844 +68%

09.01.68 HEPTAFLUORBUTTERSAURE 100 mg/kg i.p. WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZP	0.7145	0.0347	3	1.2237	0.1223	4	4.006	o,o1	+71
ME	3.8356	0.1004	3	6.6399	2.5291	4	2.293	o,o5	+694
GPT	74.9060	4.8963	3	59.7019	8.2680	4	1.582	o,1o	-21
FA	97.0936	5.3052	3	128.0919	12.0150	4	2.360	o,o5	+31
GLDH	126.1056	26.3417	3	90.4575	9.9255	4	1.266	o,15	-28
EN	103.2482	9.1806	3	148.2563	17.8801	4	2.239	o,o5	+43
LDH	181.0583	7.1019	3	481.6622	46.8581	4	6.343	o,oo25	+166
IDH	19.6638	0.7677	3	55.1993	8.0507	4	4.394	o,oo5	+18o
MDH	207.6936	12.5202	3	231.0965	25.0893	4	0.855	o,25	+11
GDH	28.6133	0.7146	3	81.5407	11.7552	4	4.494	o,oo5	+185
GAPDH	106.1173	23.1057	3	233.5927	48.3102	4	2.380	o,o5	+12o
PGK	183.8426	51.2289	3	383.2755	68.1632	4	2.339	o,o5	+1o8
PK	33.4540	5.5970	3	43.8664	4.7678	4	1.416	o,15	+31
GOT	191.5582	30.1604	3	223.1607	11.3971	4	0.980	o,2o	+16
IDHMI	1.0626	0.2957	3	1.4522	0.2327	4	1.036	o,2o	+36
αGPOX	3.8670	0.4131	3	9.2648	0.6666	4	6.882	o,ooo5	+139
MDHMI	312.3012	45.6405	3	202.0360	24.3848	4	2.131	o,o5	-36
TPNHOX	0.1410	0.0152	3	0.7801	0.2596	4	2.150	o,o5	+396

Tab.63

MWGK = 0.0502
MWGV = 0.0844 +68%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	1,0560	0,4274	4	0,4192	0,0658	4	1,473	o,15	-61
ME	2,0637	0,2887	4	1,0572	0,1112	4	3,253	o,o1	-49
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	159,4000	5,3793	4	175,2000	8,6198	4	1,555	o,1o	+9
IDH	15,6375	0,5958	4	12,0075	0,7495	4	3,791	o,oo5	-24
MDH	172,6250	6,2261	4	188,6500	5,8368	4	2,191	o,o5	+9
GDH	13,9700	0,7114	4	13,9700	1,7378	4		-,-	o
GAPDH	65,2500	3,5992	4	51,2500	5,2454	4	2,201	o,o5	-22
PGK	104,1000	3,9869	4	106,5500	3,3547	4	0,470	o,35	+2
PK	12,5750	2,1908	4	4,3525	0,4847	4	3,665	o,o1	-66
GOI									
IDHMI	1,1365	0,1812	4	1,0558	0,0402	4	0,435	o,35	-8
GPOX	1,4402	0,0932	4	1,2520	0,0552	4	1,738	o,1o	+1o
MDHMI	302,8000	30,4907	4	282,5250	21,3709	4	0,545	o,35	-7
TPNHOX	0,0285	0,0042	4	0,0268	0,0039	4	0,293	o,4o	-6

Tab.64

MRGK = 0,0572
MRGV = 0,0517 -1o%

21.06.66 PURINA 3 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZK	1,5120	0,5983	4	0.5439	0.0911	4	1,599	o,1o	-65
ME	2,9635	0,4525	4	1,3689	0.1649	4	3,314	o,o1	-54
GPT									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	227,3771	5.9244	4	225.8943	11.0966	4	0.118	o,475	-1
IDH	22,4041	1.4276	4	15.5493	1.3335	4	3,509	o,o5	-31
MDH	247,4942	16.6368	4	243,3097	6.2273	4	0,236	o,45	-2
GDH	19.9385	0.9744	4	17.8671	1.8261	4	0.991	o,2o	-11
GAPDH	93,4577	6.9134	4	66.2903	7.2508	4	2.712	o,o25	-3o
PGK	148,8455	7.4605	4	137.7146	6.9961	4	1,088	o,2o	-8
PK	18.9419	3.1961	4	5.5756	0.4975	4	3.854	o,oo5	-7o
GOT									
IDHMI	1,6237	0.2543	4	1.3635	0.0712	4	0.986	o,2o	-17
GPDX	2.0484	0.0908	4	1.6249	0.1309	4	2.658	o,o25	-21
MDHMI	459.0146	35.6081	4	364.9859	31.1355	4	1,375	o,15	-16
IPNHOX	0.0412	0.0075	4	0.0344	0.0047	4	0.765	o,25	-17

Tab.65

MRGK = 0.0572
MRGV = 0.0517 -1o%

24.06.66 PURINA GLUKOSE 6 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	0.2418	0.0093	4	0.6047	0.0358	4	9.817	o,oooo5	+15o	
ME	1.7150	0.1028	4	2.0159	0.2895	4	4.232	o,oo5	+181	
GPT										
PA										
GLDH										
PV										
LDH	141.2750	13.7085	4	176.0750	9.3569	4	2.097	o,o5	+24	
IDH	11.2025	0.9265	4	12.4125	0.5511	4	1.122	o,2o	+1o	
MDH	196.6750	13.1196	4	266.3000	24.1822	4	2.645	o,o25	+35	
GDH	11.6425	1.1371	4	17.9200	2.1076	4	2.621	o,o25	+53	
GAPDH	53.5750	2.9862	4	54.0750	5.8747	4	3.111	o,o125	+61	
PGK	86.7750	2.3196	4	100.8750	4.7794	4	2.654	o,o25	+16	
PK	3.1425	0.3317	4	8.5450	0.4828	4	9.224	o,oooo5	+171	
GOT										
IDHMI	1.1607	0.1256	4	0.8060	0.0844	4	2.344	o,o5	-31	
GPOX	0.8707	0.1584	4	0.7952	0.0382	4	0.463	o,35	-9	
MDHMI	298.7500	43.9929	4	250.3000	13.9719	4	1.350	o,2o	-17	
TPNHOX	0.0285	0.0042	4	0.0043	0.0014	4	5.438	o,oo25	-85	Tab.66

MRGK = 0.0645 -38%
MRGV = 0.0403

24.06.66 PURINA GLUKOSE 6 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	0.3888	0.0146	4	0.6111	0.0511	4	4.179	o,oo5	+57
ME	1.1387	0.1371	4	2.0449	0.3265	4	2.559	o,o25	+79
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	225.2087	13.6248	4	177.8972	9.4321	4	2.903	o,o25	-22
IDH	17.9727	1.3436	4	12.4891	0.5877	4	3.739	o,oo5	-31
MDH	317.1336	21.1189	4	266.8461	22.2209	4	1.641	o,1o	-16
GDH	18.5740	1.2114	4	18.1608	2.4441	4	0.151	o,475	-3
GAPDH	53.7937	4.0785	4	54.9429	7.4873	4	0.135	o,45	+2
PGK	139.5719	4.2194	4	101.9649	7.5115	4	4.365	o,oo25	-27
PK	5.0838	0.6161	4	8.6313	0.6566	4	3.940	o,oo5	+69
GOI									
IDHMI	1.8680	0.2106	4	0.8132	0.0918	4	4.598	o,oo25	-57
GPOX	1.3865	0.2365	4	0.8012	0.0477	4	2.426	o,o25	-43
MDHMI	485.0871	77.7772	4	251.3605	11.5189	4	2.973	o,o125	-49
IPNHOX	0.0457	0.0067	4	0.0045	0.0015	4	5.964	o,ooo5	-1o2

Tab.67

MRGK = 0.0645
MRGV = 0.0403 -38%

15.04.66 HYDROCORTISON 1o mg/kg i.p. 3 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZK	0.6450	0.0574	4	0.6375	0.0446	9	0.098	o,45	-3
ME	3.3962	0.4720	4	2.9322	0.2462	9	0.872	o,25	-14
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	225.6750	26.6889	4	262.3778	10.3191	9	1.283	o,15	+16
IDH	23.2175	2.1356	4	23.0022	0.4620	9	0.099	o,475	-1
MDH	365.2000	21.0237	4	340.7333	12.7809	9	0.994	o,2o	-7
GDH	21.7675	3.2578	4	28.2578	1.6473	9	1.778	o,1o	+29
GAPDH	116.0750	8.6644	4	114.8111	4.4760	9	0.150	o,15	-2
PGK	283.6750	16.8621	4	287.5778	7.2778	9	0.213	o,45	+1
PK	25.3150	2.8275	4	31.6733	2.9898	9	1.545	o,1o	+25
GOT									
IDHMI	2.2267	0.1625	4	1.5249	0.1153	9	3.523	o,oo25	-32
GPOX	1.3805	0.0931	4	1.2611	0.0445	9	1.157	o,1o	-9
MDHMI	854.5500	156.8198	4	826.2778	32.7495	9	0.177	o,45	-4
IPNHOX	0.0837	0.0043	4	0.0893	0.0047	9	0.870	o,25	+6

Tab.68

MRGK = 0.0535
MRGV = 0.0492 -9%

15.04.86 HYDROCORTISON 1o mg/kg i.p. 3 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZE	0.5667	0.0878	4	0.7818	0.0588	9	0.807	o,25	-1o
ME	4.5311	0.6000	4	3.6736	0.3782	9	1.209	o,15	-19
GPT									
FA									
GLDH									
BN									
LDH	303.3181	39.7260	4	322.1943	14.9894	9	0.445	o,35	+6
[illegible]	30.9941	2.5875	4	28.3459	1.1785	9	0.933	o,2o	-9
MDH	488.4511	27.0073	4	419.3278	20.6028	9	2.035	o,o5	-15
GLY	29.3195	4.7477	4	34.6724	2.1262	9	1.329	o,2o	+18
GAPDH	155.1413	10.6815	4	141.8421	8.1182	9	0.991	o,2o	-9
PGK	272.8769	23.3157	4	255.2167	11.7451	9	0.676	o,3o	-7
PK	58.7799	3.4657	4	59.2532	4.1964	9	1.006	o,3o	+1
GDH									
[illegible]	2.9805	0.2443	4	1.8904	0.1703	9	3.678	o,oo25	+16
[illegible]	1.0463	0.1213	4	1.5523	0.0749	9	2.076	o,o5	-16
[illegible]	1151.4834	222.1725	4	1022.1417	59.9844	9	0.559	o,3o	-12
[illegible]	4.1119	0.8041	4	0.1499	0.0067	9	4.248	o,45	-2

Tab.69

MRK = 0.0535
MRV = 0.0492 -9%

20.04.66 HYDROCORTISON 1o mg/kg i.p. 5 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	2,3740	0,4892	4	2,3908	0,6012	9	0,017	o,4995	+o,5	
ME	3,1112	0,5751	4	3,4737	0,2449	9	0,580	o,3o	+11	
GPI										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	170,3250	16,4343	4	185,4778	13,9336	9	0,703	o,25	+8	
IDH	17,2275	1,5877	4	19,9000	3,5290	9	0,691	o,3o	+15	
MDH	224,9000	20,7198	4	242,4222	7,0043	9	0,801	o,25	+7	
GDH	13,8675	0,1559	4	17,9078	0,9151	9	4,389	o,oo25	+29	
GAPDH	75,6500	8,3627	4	98,3444	4,1660	9	2,424	o,o25	+29	
PGK	209,5000	49,5431	4	165,7000	15,5291	9	0,844	o,25	-21	
PK	28,8000	5,7225	4	28,9422	3,2324	9	1,239	o,15	+39	
GOT										
IDHMI	2,3137	0,2547	4	1,6337	0,1117	9	2,446	o,o25	-3o	
GPOX	1,8165	0,1225	4	1,5658	0,0885	9	1,659	o,1o	-14	
MDHMI	593,5250	116,0494	4	533,8889	55,6218	9	0,463	o,35	-11	
IPNHOX	0,0352	0,0100	4	0,0553	0,0050	8	1,796	o,o5	+57	Tab.7o

MRGK = 0,0578
MRGV = 0,0557 -4%

20.04.66 HYDROCORTISON 1o mg/kg i.p. 5 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZK	3.3321	0.5041	4	3.3449	0.8778	9	0.012	o,4975	+o,5	
ME	4.5996	1.0130	4	4.8346	0.3684	9	0.218	o,4o	+5	
GPI										
PA										
GLDH										
EN										
LDH	243.6301	17.5951	4	258.7601	20.8904	9	0.554	o,3o	+6	
IDH	25.1905	3.3397	4	26.9036	3.7529	9	0.341	o,4o	+6	
MDH	325.2705	34.2289	4	338.0064	14.1228	9	0.344	o,4o	+3	
GDH	20.0293	0.9054	4	24.9722	1.4506	9	2.891	o,o1	+24	
GAPDH	110.7341	15.6547	4	136.4038	5.3182	9	1.556	o,1o	+23	
PGK	293.1473	53.0327	4	231.1121	23.1173	9	1.072	o,2o	-22	
PK	31.2592	9.7260	4	39.8839	4.0789	9	0.818	o,25	+27	
GOT										
IDHMI	3.3634	0.4639	4	2.2771	0.1677	9	2.215	o,o25	-33	
GPOX	2.6058	0.1231	4	2.1796	0.1376	9	2.308	o,o25	-17	
MDHMI	882.3115	205.3888	4	741.5765	76.1822	9	0.642	o,3o	-16	
TPNHOX	0.0530	0.0170	4	0.0762	0.0071	6	1.266	o,15	+43	Tab.71

MRGK = 0.0578
MRGV = 0.0557 ±4%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	I	ALPHA	Δ%	
ZF	1,5342	0.4562	4	1.9131	0.3036	9	0.691	o,3o	+24	
ME	2,6202	0.3099	4	2.7837	0.2128	9	0.465	o,35	+6	
GPI										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	166,7000	8.2384	4	234.4778	14.4196	9	4,081	o,oo25	+4o	
IDH	16,7650	0.9752	4	13.2556	0.5777	9	3,096	o,o1	-21	
MDH	213,6250	45,1806	4	207.4444	11.6545	9	0.132	o,45	-3	
GDH	16.0975	0.8809	4	19.9222	1.0737	9	2,754	o,o1	+23	
GAPDH	101,6000	9.3597	4	99.7111	5.0862	9	0.177	o,45	-2	
PGK	168,3250	9.3538	4	184.6000	14.7960	9	0.938	o,2o	+9	
PK	21.2833	0.9863	3	25.3962	2.0354	8	1.818	o,o5	+19	
GOI										
IDHMI	1,9267	0.0623	4	1.5011	0.1670	9	2,388	o,o25	-23	
GPOX	1,5425	0,1366	4	1.3926	0.1075	9	0.862	o,25	-1o	
MDHMI	757,6750	199,7401	4	501.5778	130.0648	9	1.074	o,2o	-34	
IPNMOX	0,0637	0.0097	4	0.0849	0.0105	9	1,484	o,1o	+33	Tab.72

MRGK = 0.0594
MRGV = 0.0548 -8%

22.04.66 HYDROCORTISON 10 mg/kg i.p. 7 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	2.2679	0.6391	4	2.6662	0.4766	9	0.500	o,35	+17
ME	3.9260	0.5759	4	3.8127	0.2980	9	0.175	o,45	-3
GPT									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	248.7687	20.2781	4	322.6747	23.3957	9	2.387	o,o25	+29
IDH	25.0268	2.1754	4	18.2277	1.0953	9	2.792	o,o1	-28
MDH	318.1022	67.5026	4	281.9143	11.7359	9	0.528	o,35	-12
GDH	23.9223	1.4638	4	27.0819	1.1149	9	1.702	o,1o	+13
GAPDH	158.1452	11.2254	4	136.2224	6.6412	9	1.367	o,2o	-1o
PGK	251.2122	16.4538	4	256.0965	27.8135	9	0.182	o,45	+2
PK	31.8660	3.4106	3	34.6821	2.3543	8	0.737	o,25	+8
GOT									
IDHM1	2.8700	0.3757	4	2.0314	0.1951	9	3.194	o,oo5	-3o
GPOX	2.2742	0.1467	4	1.8881	0.1181	9	2.050	o,o5	-17
MDHM1	1114.1224	265.1612	4	663.7088	162.4770	9	1.372	o,1o	-41
IPNHOX	0.0955	0.0123	4	0.1165	0.0150	9	1.183	o,15	+24

Tab.73

MRGK = 0.9594
MRGV = 0.8548 +8%

16.05.66 BIOTIN 1omg/kg i.p. 3 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZP	1,0320	0.3017	4	1.2361	0.1427	9	0.612	o,3o	+19
ME	3.4612	0.5024	4	3.6544	0.4236	9	0.294	o,4o	+5
GPI									
FA									
GLDH									
FN									
LDH	212.2750	6.8371	4	212.5778	5.6335	9	0.034	o,4875	o-
IDH	22,2650	1.0879	4	20.7011	0.8962	9	1.110	o,15	-8
MDH	156.3750	11.5654	4	172.3333	7.2364	9	0.768	o,25	+1o
GDH	13.6650	1.7139	4	12.0222	1.1128	9	0.804	o,25	-13
GAPDH	88.9000	2.5403	4	84.9333	3.1933	9	0.972	o,2o	+5
PGK	106.9500	12.9913	4	127.0000	14.8357	9	1.017	o,2o	+18
PK	3.2225	0.3480	4	4.5356	0.6608	9	1.758	o,1o	+4o
GOI									
IDHMI	2.2975	0.1081	4	1.6229	0.1157	9	4.260	o,oo25	-3o
GPOX	1.4562	0.0999	4	1.7007	0.1277	9	1.508	o,1o	+16
MDHMI	625.7750	117.2657	4	523.3778	43.0848	9	0.820	o,25	-17
TPNHOX	0.1357	0.0153	4	0.1191	0.0088	9	0.938	o,2o	-13

Tab.74

MRGK = 0.0598
MRGV = 0.0590 -2%

16.05.66 BIOTIN 1o mg/kg i.p. 3 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	1.5397	0.4501	4	1.8496	0.2725	9	0.589	o,3o	+2o
ME	5.1840	0.7831	4	5.4434	0.6674	9	0.252	o,45	+4
GPT									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	316.9682	7.6529	4	312.6478	8.6578	9	0.374	o,4o	-2
IDH	33.2461	1.4709	4	30.6336	1.7388	9	1.147	o,15	-8
MDH	234.0787	19.1661	4	254.4744	27.2993	9	0.611	o,3o	+8
GDH	20.4393	2.5995	4	17.8035	1.7571	9	0.848	o,25	-13
GAPDH	132.8332	3.7172	4	125.0887	5.4582	9	1.173	o,15	-6
PGK	159.6016	19.0231	4	185.6943	20.1292	9	0.942	o,2o	+16
PK	4.8084	0.4955	4	6.8028	1.1382	9	1.607	o,1o	+41
GOT									
IDHMI	3.4303	0.1404	4	2.4028	0.1928	9	4.324	o,oo25	-3o
GPOX	2.1725	0.1317	4	2.4995	0.1848	9	1.441	o,1o	+15
MDHMI	934.6249	173.6027	4	769.7107	64.6808	9	0.898	o,2o	-18
IPNHOX	0.2031	0.0242	4	0.1785	0.0192	9	0.797	o,25	-13

Tab.75

MRGK = 0.0598
MRGV = 0.0590 -2%

18.05.66 BIOTIN 1o mg/kg i.p. 7 Tage

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%
ZF	0.7821	0.1005	4	1.0928	0.1261	9	1.927	o,o5	+39
ME	3.4450	0.4558	4	3.2067	0.2985	9	0.437	o,35	-7
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	237.3500	10.0312	4	247.2444	8.6291	9	0.748	o,25	+4
IDH	21.7450	1.0810	4	20.0278	0.9516	9	1.192	o,15	-8
MDH	210.4000	13.0479	4	187.7444	12.0750	9	1.274	o,15	-11
GDH	17.6150	1.3896	4	14.0844	0.5221	9	2.378	o,oo25	-31
GAPDH	95.3500	1.6414	4	89.1333	3.8755	9	1.477	o,1o	-7
PGK	136.4250	12.7103	4	129.1556	7.1607	9	0.498	o,35	-6
PK	5.4000	0.4817	4	5.5167	0.8066	9	0.124	o,475	+2
GOT									
IDHMI	2.2490	0.2255	4	1.7554	0.1136	9	1.954	o,o5	-22
GPOX	1.8377	0.1981	4	1.8416	0.1446	9	0.016	o,495	o
MDHMI	415.8500	56.8495	4	367.8556	39.7234	9	0.692	o,3o	-12
TPNHOX	0.1156	0.0084	4	0.1079	0.0183	9	0.380	o,4835	-7

Tab.76

MRGK = 0.0567
MRGV = 0.0600 +5%

18.05.66 BIOTIN 1o mg/kg i.p. 5 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	1,1095	0.1572	4	1.6455	0.1942	9	2,145	o,o5	+48
ME	4.8836	0.7184	4	4.8343	0.4818	9	0.057	o,4875	-2
GPI									
PA									
GLDH									
EN									
LDH	335.0281	14.5172	4	370.4267	12.1732	9	1.868	o,o5	+1o
IDH	30.6238	0.9012	4	30.0775	1.5754	9	0.301	o,15	-2
MDH	298.5016	26.3221	4	281.0016	17.5714	9	0.553	o,3o	-6
GDH	25.0826	2.8672	4	21.1504	0.8876	9	1.310	o,1o	-16
GAPDH	134.8502	5.4358	4	133.5234	5.6975	9	0.168	o,45	-1
PGK	193.7650	22.3712	4	193.4144	10.3850	9	0.014	o,4995	o
PK	7.6652	0.8129	4	6.2888	1.1987	9	0.431	o,35	+8
GOT									
IDHMI	3.2271	0.4910	4	2.6233	0.1518	9	1.175	o,15	-19
GPOX	2.5601	0.1673	4	2.7569	0.2019	9	0.750	o,25	+7
MDHMI	597.0856	110.2108	4	548.2972	56.9868	9	0.393	o,35	-9
IPNHOX	0.1644	0.0162	4	0.1611	0.0268	9	0.105	o,475	+1

Tab.77

MRGK = 0.0567
MRGV = 0.0604 +5%

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	t	ALPHA	Δ%	
ZF	0.8546	0.2075	4	1.0426	0.0764	9	0.850	o,25	+21	
ME	2.5025	0.4029	4	2.1265	0.2821	9	0.771	o,25	-16	
GPI										
FA										
GLDH										
EN										
LDH	226.4500	17.4665	4	272.7222	11.2261	9	2.229	o,o25	+2o	
IDH	16.2000	1.0305	4	16.4433	0.7370	9	0.192	o,45	+1	
MDH	179.7500	18.9680	4	175.5778	7.2767	9	0.205	o,4o	-3	
GDH	13.2600	1.2408	4	12.4178	0.7393	9	0.583	o,3o	-7	
GAPDH	71.8500	14.2500	2	74.2500	4.2278	4	0.161	o,45	+3	
PGK	94.4000	0.8000	2	104.5000	7.3414	4	1.368	o,15	+1o	
PK	5.7200	0.1532	4	3.9450	0.4254	8	3.926	o,oo25	-32	
GOI										
IDHMI	1.7332	0.2965	4	1.4042	0.0977	9	1.854	o,2o	-19	
GPOX	1.4292	0.0753	4	1.7671	0.1011	9	2.682	o,o125	+23	
MDHMI	407.7750	62.3314	4	349.8889	20.1400	9	0.884	o,2o	-15	
TPNHOX	0.0988	0.0104	4	0.0589	0.0055	9	3.395	o,oo5	-41	Tab.78

MRGK = 0.0574
MRGV = 0.0569 -1%

20.05.66 BIOTIN 1o mg/kg i.p. 7 Tage WERTE * 25*RG

	M - K	S - K	NK	M - V	S - V	NV	T	ALPHA	Δ%
ZF	1.2145	0.2738	4	1.4746	0.0994	9	0.893	o,2o	+21
ME	3.6382	0.6550	4	3.0081	0.3861	9	0.829	o,25	-18
GPI									
FA									
GLDH									
EN									
LDH	323.1359	15.8694	4	387.0632	15.1718	9	2.912	o,o1	+19
IDH	23.1753	1.2063	4	23.4479	1.3510	9	0.151	o,45	+1
MDH	257.3576	27.0401	4	249.4843	10.3936	9	0.272	o,4o	-4
GDH	18.9211	1.4400	4	17.7220	1.2086	9	0.638	o,3o	-7
GAPDH	107.3445	20.9445	2	103.9766	7.7995	4	0.151	o,45	-4
PGK	141.1320	1.6680	2	146.0816	11.5304	4	0.425	o,35	+3
PK	8.2218	0.3985	4	5.6158	0.5791	8	3.707	o,oo25	-32
GOT									
IDHMI	2.4785	0.4188	4	1.9986	0.1493	9	1.079	o,2o	-2o
GPOX	2.0562	0.1414	4	2.4974	0.1151	9	2.419	o,o25	+21
MDHMI	562.9581	86.5551	4	499.2456	34.7204	9	0.898	o,2o	-15
TPNHOX	0.1414	0.0140	4	0.0837	0.0078	9	3.607	o,oo25	-41

Tab.79

MRGK = 0.0574
MRGV = 0.0569 -1%

Lebenslauf

Am 28. 11. 1941 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Richard Herbold und seiner Ehefrau Hildegard Herbold geb. Sprich in Würzburg geboren.

In den Jahren 1948 - 1952 ging ich in die Grundschule in Bruchsal. Von 1952 an besuchte ich das Justus-Knecht-Gymnasium in Bruchsal und legte dort 1961 die Reifeprüfung ab. Im SS 1961 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Erlangen. Dort legte ich nach dem SS 62 das Vorphysikum und nach dem WS 63/64 das Physikum ab.

Vom SS 64 bis zum Abschluß meines Studiums im SS 67 war ich an der Philipps-Universität in Marburg eingeschrieben. Seit Herbst 1965 bin ich am Pharmakologischen Institut der Universität Marburg mit meiner Dissertation beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Erlangen:

Andreß, Bauer, Fießelmann, Fleischmann, Haug, Keidel, Leonhardt, May, Schwemmle, Stammer, Trinker, Wegener.

In Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Exner, Franke, Gedigk, Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Rodeck, Rohen, Schiff, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Würterle.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Kunz für das Thema der Arbeit sowie für die ständige Unterstützung danken.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. W. Schmid für die freundliche Aufnahme im Pharmakologischen Institut und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Für die Anfertigung der elektonenmikroskopischen Aufnahmen, danke ich Frau Dr. Marx.